FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

# THÈSE

N° 812

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Jean-Charles VARROY**

Lauréat du Concours général des Lycées
(Mathématiques 1956 - Physique 1957)
Externe des Hôpitaux de Paris
Interne des Hôpitaux Privés de Paris
Interne du Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-vingts

Né le 12 Juillet 1941, à Gagny - 93

*Présentée et soutenue publiquement le* 196

# CONTRIBUTION A L'ETUDE SUR LE FŒTUS DU RAT DES CATARACTES PROVOQUEES PAR LE GALACTOSE ET A LEUR PROTECTION PAR LA PROGESTERONE

Président : M. COUJARD, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

# THÈSE

N°

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Jean-Charles VARROY**

Lauréat du Concours général des Lycées
(Mathématiques 1956 - Physique 1957)
Externe des Hôpitaux de Paris
Interne des Hôpitaux Privés de Paris
Interne du Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-vingts

Né le 12 Juillet 1941, à Gagny - 93

*Présentée et soutenue publiquement le* 196

# CONTRIBUTION A L'ETUDE SUR LE FŒTUS DU RAT DES CATARACTES PROVOQUEES PAR LE GALACTOSE ET A LEUR PROTECTION PAR LA PROGESTERONE

Président : M. COUJARD, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gauda d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavi (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P. Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D. Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

#### *a*) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | Delmas (A.) |
| — | Huard (P.) |
| Anatomie et cytologie path. | Delarue (J.) |
| Anesthésiologie | Vourc'h (G.) |
| Bactériologie et virologie | Tournier (P.) |
| Biochimie médicale | Jayle (M.-F.) |
| — | Polonovski (J.) |
| — | Desgrez (P.) |
| Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports | Malmejac (J.) |
| Biologie médicale | Fauvert (R.) |
| Biophysique médicale | Bugnard (L.) |
| — | Dognon (A.) |
| — | Djourno (A.) |
| Cancérologie expérimentale | Mathé (G.) |
| Chimie pathologique | Schapira (G.) |
| Génétique fondamentale | Lejeune (J.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | Coury (Ch.) |
| Histologie et Embryologie | Tuchmann-Duplessis (H.) |
| — — | Coujard (R.) |
| Hygiène et méd. préven. | Boyer (J.) |
| Médecine du Travail | Desoille (H.) |
| Médecine légale, Droit méd. et déontologie | Derobert (L.) |
| Microbiologie (Bactériol. et virologie) | Fasquelle (R.) |
| Parasitologie | N... |
| Pathologie chirurgicale | Laurence (G.) |
| — | Kuss (R.) |
| — | Verne (J.-M.) |
| Pathologie exotique | Brumpt (L.-C.) |
| Pathologie expér. et comp. | Merklen (F.-P.) |
| Pathologie médicale | Laroche (Cl.) |
| — | Bricaire (H.) |
| — | Péquignot (H.) |
| Pathologie respiratoire | Turiaf (J.) |
| Pathologie et thér. génér. | Maurice (P.) |
| Pharmacologie | Boissier (J.-R.) |
| — | Lechat (P.) |
| Physiologie | Bargeton (D.) |
| — | Parrot (J.) |
| Physiologie et path. obst. | Lepage (F.) |
| Radiologie médicale | Desgrez (H.) |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | N... |
| Thérapeutique | Lamotte (M.) |
| Thérapeutique appliquée | N... |

#### *b*) Professeurs a titre personnel :

| | |
|---|---|
| Anatomie | Cabrol (Ch.) |
| Anatomie anthropologique | Olivier (G.) |
| Anatomie pathologique | Nezelof (Ch.) |
| Bactériologie | Barbier (P.) |
| Biochimie médicale | Dreyfus (J.-Cl.) |
| Biologie médicale | Bourlière (F.) |
| Parasitologie | Larivière (M.) |
| Pathologie expérimentale | Loeper (J.) |
| Physiologie | Dejours (P.) |
| | Scherrer (J.) |
| Physique médicale | Kellershohn (L.) |
| | Gougerot (L.) |
| | Roucayrol (J.-Cl.) |
| | Tubiana (M.) |
| Radiologie médicale | Fischgold (H.) |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

### *a*) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| *Cliniques :* | |
| — carcinologique ..... | Denoix (P.) |
| — carcinologique chirurg. (Necker) ..... | Redon (H.) |
| — cardiol. (Broussais) .. | Soulié (P.) |
| — cardiol. (Boucicaut) .. | Lenègre (J.) |
| — chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; Baumann (J.) - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.). | |
| — chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) .. | Merle d'Aubigné (R.) |
| — chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch) .... | Padovani (P.) |
| — chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) .. | Cauchoix (J.) |
| — chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) .... | Fèvre (M.) |
| — chirurgie cardio-vascul. (Broussais) ..... | Dubost (Ch.) |
| — chir. thorac. (Laennec). | Mathey (J.) |
| — dermatol. (Saint-Louis). | Duperrat (F.) |
| — endocrinolog. (Pitié) .. | Decourt (J.) |
| — Génét. médic. (Enfants-Malades) ..... | Lamy (M.) |
| — chir. et gynéc. (Broca) | Huguier (J.) |
| — maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) . | Degos (R.) |
| — maladies des enfants (Enfants-Malades) .... | Turpin (R.) |
| — malad. infect. (Claude-Bernard) ..... | Mollaret (P.) |
| — malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne) | Delay (J.) |
| — maladies du sang (Broussais) ..... | Bernard (J.) |
| — malad. du système nerveux (Salpêtrière) .... | Castaigne (P.) |
| — médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* N... - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Conte (M.) ; Kourilsky (R.) ; Boudin (G.). | |
| — d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ... | Debray (Ch.) |
| — médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... | Marie (J.) |
| — médicale propédeutique (Broussais) ..... | Justin-Besançon (L.) |
| — médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu) ..... | Derot (M.) |
| — néphrologique (Necker) | Hamburger (J.) |
| — neuro-chirurgie (Pitié) . | David (M.) |
| — neurolog. (Salpêtrière) . | Garcin (R.) |
| — obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.). | |
| — obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..... | Varangot (J.) |
| — ophtalmol. (Hôtel-Dieu) | Offret (G.) |
| — ophtalmolog. (Cochin). | Bregeat (P.) |
| — oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... | Aubry (M.) |
| — pédiatrie (Trousseau) . | Mozziconacci (P.) |
| — pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) | Thieffry (S.) |
| — pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... | Brouet (G.) |
| — neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... | Michaux (L.) |
| — rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. | Coste (F.) |
| — rhumatol. (Lariboisière) | Sèze (S. de) |
| — stomatol. (Salpêtrière) . | Dechaume (M.) |
| — thérap. chirur. (Vaugirard) ..... | Roux (M.) |
| — thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... | Lemaire (A.) |
| — toxicologique (Widal) . | Gaultier (M.) |
| — traumat. et orthopédique (R. Poincaré) ..... | Judet (R.) |
| — urologique (Cochin) .. | Aboulker (P.) |
| — urologique (Necker) .. | Couvelaire (R.) |
| Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau) | Laplane (R.) |
| Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... | Domart (A.) |
| — (Lariboisière) ..... | Bouvrain (Y.) |
| — (Pitié) ..... | Rambert (P.) |
| — (Rothschild) ..... | Wolfromm (R.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) . | Poilleux (F.) |

### *b*) Professeurs a titre personnel :

| | |
|---|---|
| Hématologie ..... | André (R.) |
| | Bousser (J.) |
| Hydrologie et climatologie | Giberton (A.) |
| Maladies infectieuses ... | Bastin (R.) |
| Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Caroli (J.) ; Dreyfus (B.) ; Grossiord (A.) ; Lambling (A.) ; Launay (Cl.) ; Payet (M.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.). | |
| Néphrologie ..... | Richet (G.) |
| Neuro-chirurgie ..... | Le Beau (J.) |
| Neurologie ..... | Lhermitte (F.) |
| Neuro-psychiatrie ..... | Pichot (P.) |
| Oto-Rhino-Laryngologie . | Maduro (R.) |
| Pédiatrie ..... | Polonovski (Cl.) |
| | Royer (P.) |
| Pneumo-Phtisiologie ..... | Kreis (B.) |
| | Meyer (A.) |
| Rhumatologie ..... | Delbarre (F.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie pathologique | Gouygou (Ch.) |
| Bactériologie | Christol (D.) |
| Biochimie médicale | Cartier (P.) |
| | Gonnard (P.) |
| | Nordmann (J.) |
| Biologie médicale | Hartmann (L.) |
| Chirurgie | Cerbonnet (G.) |
| Hématologie | Bilski-Pasquier (G.) |
| Maladies infectieuses | Dupont (V.) |
| Neuro-psychiatrie | Tardieu (G.) |
| Pédiatrie | Rossier (A.) |
| Physique médicale | Coursaget (J.) |
| | Gremy (F.) |
| Physiologie | Girard (Fr.) |
| Stomatologie | Chaput (Mme A.) |

## III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. c*

## IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie ..... Moricard (R.)

Statistique médicale et épidémiologique ..... Schwartz (D.)

---

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.).
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.).

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Lauren (H.), Le Noir (G.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.) Mlles Durosoy (M.-F.), Roberge (D.), Doctet Schiller (J.).

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A MA MARRAINE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Roger COUJARD

Professeur d'Histologie et d'Embryologie
à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait le grand honneur*
*d'accepter la présidence de cette thèse.*
*Hommage de respectueuse gratitude.*

A Monsieur le Professeur Agrégé Maurice MAROIS

*Qui nous a inspiré ce travail.*
*Nos sentiments les plus reconnaissants.*

A Monsieur le Docteur Louis GUILLAUMAT

Ophtalmologiste du Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts

*En témoignage de notre profonde gratitude pour les bienveillants conseils qu'il nous a toujours prodigués.*

A Monsieur Henri THEILLOU

Directeur du Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts

*Nos sentiments les plus respectueux et les plus reconnaissants.*

Au Père Charles LARRÈRE

A Monsieur le Docteur Robert TRAMPOL
(*in memoriam*)

Au Docteur et Madame Raymond BROCHARD

Au Docteur et Madame Maurice LE GUET

A Monsieur Henri FÉLIX

A Monsieur Jean BERTHIER

Proviseurs Honoraires du Lycée Clemenceau de Villemonble

A Monsieur LERMUSIAUX

Docteur ès Sciences

A Madame LENOIR

A Madame GOURBEILLON

A Monsieur COHEN

A Monsieur GRANGE

Professeurs

*En témoignage de reconnaissance.*

Ce travail a été réalisé
dans le Laboratoire d'Histologie
du Centre Hospitalier Universitaire Saint-Antoine

A Monsieur le Docteur André SALESSES
Chef de Travaux

*Nos remerciements.*

A Madame M. T.

A Madame F. C.

A Mademoiselle M. P.

A Mademoiselle C. P.

A Mademoiselle G. C.

Techniciennes

*Pour tout le travail supplémentaire que leur a imposé cette étude.*

## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages :

Monsieur le Professeur Maurice BARIÉTY

Monsieur le Professeur Gaston CORDIER (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur Maurice DÉROT

Monsieur le Professeur Georges MÉNÉGAUX (*in memoriam*)

Externat :

Monsieur le Docteur Gaston-Claude SIMON

Monsieur le Professeur Gabriel RICHET

Monsieur le Docteur Jean VIGNALOU

Monsieur le Professeur Maurice AUSSANNAIRE

Monsieur le Professeur Henri BRICAIRE

Internat :

*Hôpitaux Privés de Paris :*

Monsieur le Docteur Jean LAVAT

*Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts :*

Monsieur le Docteur Louis GUILLAUMAT

Madame le Docteur GODDE-JOLLY

# SOMMAIRE


Introduction .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 17

*Chapitre I.* — Généralités .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 18

— *La galactosémie congénitale* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 18
— *Manifestations cliniques* . .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 18
— *Formes cliniques* . .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 19
— *Evolution* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 20
— *Diagnostic* . .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 20
— *Hérédité* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 21
— *Physio-pathologie de la galactosémie congénitale* .. .. .. .. 21
— *Cataractes galactosémiques et cataractes congénitales* .. .. .. 22

— *Faits expérimentaux* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 23
— *Production expérimentale de cataracte par le galactose* .. .. .. 23
— *Résultats obtenus* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 25
— *Action de la progestérone sur les cataractes provoquées par le galactose* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 26

— *Physio-pathogénie* . .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 27
— *Le métabolisme glucidique du cristallin* .. .. .. .. .. .. .. 27
— *Le métabolisme général du galactose* . .. .. .. .. .. .. .. 32
— *Physio-pathogénie de la galactosémie humaine et expérimentale.* 34
— *Physio-pathogénie de l'action de la progestérone* .. .. .. .. .. 37

— *Préliminaires au protocole expérimental* .. .. .. .. .. .. .. 38

*Chapitre II.* — Protocole expérimental .. .. .. .. .. .. .. .. .. 39
— *Traitement des animaux* . .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 39
— *Etude histologique des cristallins* .. .. .. .. .. .. .. .. .. 40

*Chapitre III.* — Analyse des résultats . .. .. .. .. .. .. .. .. .. 41

— *Préambule* . .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 41

— *Description du cristallin normal du fœtus du rat* .. .. .. .. .. 42

— *Altérations cristalliniennes engendrées sur le fœtus du rat par l'administration à la mère de galactose en excès* .. .. .. .. .. .. 44

— *Altérations cristalliniennes décelées sur les fœtus n° 119 et n° 120* .. 46

— *Résultats quantitatifs* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 48

*Chapitre IV.* — Discussion des résultats .. .. .. .. .. .. .. .. .. 52

— *Cristallin normal du fœtus du rat* .. .. .. .. .. .. .. .. .. 52

— *Cristallin des animaux dont la mère a été traitée par le galactose* .. 53

— *Protection par la progestérone* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 53

— *Cristallins des fœtus n° 119 et n° 120* .. .. .. .. .. .. .. .. 54

Conclusions . .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 57

Bibliographie .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 59

# INTRODUCTION

L'animal d'expérience est le fœtus du rat. Nous nous sommes proposé dans ce travail expérimental d'étudier les altérations cristalliniennes engendrées sur cet animal par le galactose et de rechercher si l'emploi de la progestérone est de nature à constituer une protection.

Les raisons qui justifient cette étude seront exposées, mais il apparaît néanmoins nécessaire de souligner dès à présent les particularités suivantes :

— les cataractes provoquées par le galactose sont considérées comme des cataractes expérimentales de référence et elles ont fait l'objet de nombreux travaux. Elles constituent ainsi un sujet bien défini, réalisant une base solide en vue de travaux comparatifs ;

— l'action de la progestérone sur la production expérimentale des cataractes par le galactose méritait d'être précisée, surtout si le cadre des effets déjà connus de cette hormone sur le métabolisme hydro-carboné devait s'en trouver élargi.

Le but proposé est donc double, à savoir :

— reproduire sur le fœtus du rat et non sur le rat, les cataractes au galactose avec les avantages que confère cette méthode et analyser les caractères histologiques trouvés en fonction de ceux des cristallins normaux ;

— tenter une protection hormonale.

*CHAPITRE I*

# GENERALITES

Elles se rapportent à l'étude de la galactosémie humaine, aux faits expérimentaux, à la physio-pathogénie de la galactosémie et aux préliminaires au protocole expérimental.

## I. — LA GALACTOSEMIE CONGENITALE

La galactosémie congénitale constitue un exemple parfait de maladie par erreur congénitale du métabolisme, au cours de laquelle un déficit enzymatique bien précis provoque l'accumulation d'un précurseur en amont d'un blocage métabolique.

*a*) Manifestations cliniques :

Le début de la maladie est toujours très précoce, presque contemporain de l'alimentation lactée. Dès les premiers jours ou les premières semaines apparaissent, dans les formes franches, une série de symptômes dont l'association donne l'éveil, à savoir :

— Les signes digestifs : l'anorexie, les vomissements, la diarrhée entraînent rapidement une stagnation ou une perte de poids, et un véritable état de dénutrition peut s'installer.

— L'ictère, constant et précoce, prolonge anormalement l'ictère dit « physiologique ». Plus rarement, il s'installe vers la deuxième ou troisième semaine. C'est un ictère non hémolytique et non rétentionnel.

— L'hépatomégalie est constante, le foie devient vite dur, évoquant un processus cirrhogène que confirment la splénomégalie, la circulation collatérale et parfois l'ascite.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont plus ou moins perturbées : hypoprotidémie, altérations du complexe prothrombique.

— La cataracte constitue donc avec les signes digestifs et hépatiques une triade particulièrement évocatrice et revêt ainsi une grande valeur diagnostique, puisqu'elle existe dans plus de 75 % des cas (J. François).

Comme la cataracte peut apparaître discrète du fait qu'elle n'intéresse que les parties centrales ou profondes du cristallin, l'examen sous dilatation pupillaire est indispensable.

La cataracte galactosémique est toujours bilatérale et apparaît généralement en profondeur sous forme d'une cataracte zonulaire ou plus souvent nucléaire, qui peut s'accompagner de vacuoles. Le début se caractérise par une augmentation de la réfringence nucléaire ou périnucléaire qui donne l'apparence de goutte d'huile au centre du cristallin.

L'opacification s'accentue, elle est ou non homogène et l'image caractéristique de cette cataracte est réalisée par la présence de vacuoles siégeant de préférence dans les couches sous-corticales postérieures.

Dans 60 % des cas, l'opacité cristallinienne a été observée avant l'âge de trois mois et dans 36 % des cas avant un mois (J. François). Il a même été possible de déceler dans les tout premiers jours de la vie une atteinte précoce, et dans ces conditions le problème diagnostique par rapport aux autres types de cataractes congénitales peut se poser, d'autant plus que cette atteinte peut constituer la manifestation première et isolée de la galactosémie.

Dans les cas où le diagnostic est porté tardivement, on peut observer une cataracte totale, voire intumescente.

— Mais d'autres signes inconstants ou tardifs peuvent apparaître, tels que : des signes nerveux, une hypotonie musculaire, des troubles rénaux.

*b*) Formes cliniques :

A côté de cette forme grave, de symptomatologie riche, il a été décrit :

— des formes atténuées : une cirrhose, une débilité mentale, une cataracte se développent à bas bruit, isolément ou en association, pouvant poser plus tard des problèmes diagnostiques délicats ;

— des formes inapparentes qui peuvent être décelées au cours d'enquêtes génétiques chez les parents ou les collatéraux d'un enfant porteur d'une forme sévère.

*c*) Evolution :

Elle est spontanément fatale, conditionnée sur le plan vital par l'importance de l'atteinte hépatique, celle-ci aboutissant à l'ictère grave ou à la cirrhose hypertrophique.

— L'évolution est heureusement modifiée par des mesures thérapeutiques dont l'efficacité est fonction de la précocité de leur application, et ceci tout particulièrement en ce qui concerne la cataracte.

En effet, si on institue un régime dont le lait et ses sous-produits sont retirés, et si on apporte une quantité élevée de protéines, les divers signes cliniques s'améliorent rapidement et l'opacité cristallinienne régresse au bout de trois à huit semaines.

Toutefois, le cristallin ne s'éclaircit que si le traitement est appliqué avant que les lésions ne soient devenues irréversibles, c'est-à-dire avant trois mois.

Institué plus tardivement, le traitement n'apporte pas d'amélioration cristallinienne, mais il conduit presque toujours à un arrêt de l'évolution.

— Dans les cas où l'existence de galactosémie est connue dans la fratrie, il est incontestable que le traitement préventif a pu permettre d'éviter toute altération (J. François).

*d*) Diagnostic :

1) Clinique : il peut se poser très différemment.

Le syndrome général le plus souvent révélateur peut relever de multiples étiologies. Il suffit de rappeler la grande valeur d'orientation de la découverte d'une cataracte bilatérale.

Mais l'opacification cristallinienne peut constituer le premier signe, en apparence isolé, de la galactosémie. La cataracte n'a pas de caractère distinctif des autres cataractes congénitales zonulaire ou nucléaire, si ce n'est l'existence d'une vacuolisation. Il est donc nécessaire, devant une cataracte congénitale, de rechercher les stigmates biologiques de la galactosémie, eu égard à l'importance d'un diagnostic précoce qui conduit à une thérapeutique efficace.

Un élément important est fourni par l'enquête familiale soigneuse qui peut retrouver la notion d'une léthalité précoce inexpliquée ou associée à un ictère.

2) Biologique : il repose sur des examens de laboratoire ; certaines épreuves assez simples permettent de confirmer le diagnostic.

La recherche du sucre dans les urines constitue l'examen de base. On découvre ainsi un corps qui réduit la liqueur de Fehling, mais qui n'est pas du glucose puisqu'il ne fermente pas la levure.

Parmi les méthodes d'identification du galactose, la chromatographie sur papier est actuellement préférée.

Il existe également une hyperamino-acidurie constante.

Dans le sang, le sucre total apprécié par les méthodes globales est souvent élevé et peut atteindre 2 à 3 g par litre. Mais deux notions sont capitales :

— la glycémie est toujours abaissée et ce, parfois de façon considérable : 0,20 ou 0,10 g par litre ;
— l'élévation des sucres dans le sang est liée directement à la galactosémie qui n'existe, chez le sujet normal, qu'à l'état de traces indosables.

L'intensité de la galactosémie semble proportionnelle à la gravité de la maladie et, fait essentiel, son dosage constitue une excellente base pour le pronostic.

En ce qui concerne l'épreuve de tolérance au galactose, elle se révèle très intéressante dans le dépistage des formes mineures ou inapparentes ; mais elle doit être évitée chez le nourrisson atteint de galactosémie patente. Son intérêt théorique est cependant grand, puisque, si chez le sujet normal on constate un passage rapide d'un faible taux de galactose dans le sang et une élimination urinaire très faible, chez le galactosémique, la galactosémie s'élève fortement, accompagnée d'une galactosurie importante.

Enfin et surtout, à la flèche galactosémique s'associe une hypoglycémie extrême qui peut être redoutable.

### *e*) Hérédité :

La galactosémie dépend d'un facteur héréditaire qui se transmet suivant le mode récessif autosomal. L'anomalie héréditaire est une carence enzymatique.

### *f*) Physio-pathologie de la galactosémie congénitale :

Elle est liée aux conséquences du déficit enzymatique et elle sera envisagée en fonction du métabolisme général du galactose.

Mais il faut signaler dès maintenant que c'est l'accumulation du galactose en certains points de l'organisme qui entraîne les signes cliniques.

Il s'agit donc bien d'une intoxication par le galactose.

*g)* Cataractes galactosémiques et cataractes congénitales :

— Bien que la nature du trouble enzymatique qui entraîne la galactosémie congénitale soit liée à un facteur héréditaire, la cataracte galactosémique ne rentre pas dans le cadre proprement dit des cataractes congénitales.

Elle figure au rang des cataractes post-natales précoces au même titre que la cataracte des prématurés (J. François). Mais dans cette dernière, l'influence de la prématurité sur le développement de la cataracte est difficile à apprécier et elle n'est pas admise par tous.

La cataracte galactosémique est donc en pratique la seule cataracte post-natale précoce ; elle se distingue parfaitement des autres cataractes congénitales post-natales à révélation plus tardive, et en particulier des cataractes congénitales syndermatotiques qui associent cataracte, syndrome cutané et syndrome endocrinien.

L'entité clinique de la cataracte galactosémique méritait donc d'être soulignée.

— Les cataractes congénitales proprement dites réalisent par leurs types, leurs associations pathologiques, leurs facteurs étiologiques des aspects cliniques extrêmement variés. Il n'entre pas dans notre propos de les décrire dans le cadre de ce travail.

Mais il est possible de rappeler l'existence des formes nucléaire et zonulaire de cataractes congénitales comme étant parmi les plus fréquentes si l'on tient compte que 25 % des cataractes congénitales sont des cataractes nucléaires et que 20 à 40 % sont des cataractes zonulaires (J. François).

Les cataractes zonulaires sont classées :
— d'une part, en cataractes zonulaires pré-natales le plus souvent constitutionnelles (héréditaires), mais qui pourraient parfois être dues à une cause exogène (tétanie de la mère ou du fœtus) ;
— d'autre part, en cataractes zonulaires post-natales, se développant très tôt après la naissance et qui seraient toujours dues à une cause exogène.

— Les associations pathologiques et les étiologies des cataractes congénitales vraies sont également multiples. Les facteurs reconnus comme pouvant leur être liés sont classés en deux grands groupes :
— les facteurs constitutionnels (héréditaires) ;
— les facteurs non constitutionnels : infectieux ; carentiels ; toxiques ; endocriniens ; ionisants ; immunologiques.

Les facteurs infectieux peuvent être multiples et contiennent, en particulier, le grand chapitre des viroses.

Certains facteurs carentiels ou toxiques ont été étudiés particulièrement lors de la production expérimentale de cataractes chez le fœtus. Il en a été isolé un certain nombre.

Parmi les facteurs endocriniens, les facteurs thyroïdiens et les troubles de la glyco-régulation ont été analysés.

L'existence de facteurs ionisants ou immunologiques a pu être montrée dans des cas accidentels ou expérimentaux.

Il en résulte une grande diversité de facteurs qui peuvent atteindre la fibre cristallinienne, unité fondamentale de l'organe. Ces facteurs ont été réunis, comme on l'a vu, dans le groupe des facteurs non constitutionnels.

— Quelques auteurs ont tenté de rapprocher des cataractes congénitales, certaines cataractes engendrées par un facteur non constitutionnel, notamment toxique. Il n'a cependant jamais été possible d'en obtenir une preuve formelle en pathologie (J. François).

Mais il existe parmi les cataractes congénitales des formes frontières : tel est le cas des cataractes zonulaires à survenue pré ou post-natale.

Et dans l'approche de ce type de cataracte, la cataracte galactosémique paraît très intéressante en raison de son caractère post-natal précoce et de son aspect zonulaire possible.

Il en est de même pour une tentative de protection.

— Les faits expérimentaux prennent alors toute leur importance.

## II. — FAITS EXPERIMENTAUX

Ils concernent la production expérimentale des cataractes par le galactose et les modifications exercées sur cette production par la progestérone.

### *a*) Production expérimentale de cataracte par le galactose :

Cette dernière est couramment reproduite, à tel point qu'elle passe comme cataracte expérimentale de référence, notamment en matière de cataracte sucrée.

— Le principe consiste à soumettre l'animal d'expérience à une surcharge en galactose, de manière à tenter de reproduire la même accumulation excessive de ce produit que dans la galactosémie humaine. Il est bien évident qu'on ne peut expérimentalement reproduire le déficit enzymatique qui caractérise la maladie humaine, mais

l'expérience prouve qu'une surcharge artificielle entraîne les mêmes effets nocifs sur le cristallin (S. Lerman).

— Le rat est l'animal d'expérience de choix, et la surcharge en galactose est habituellement réalisée par voie alimentaire. Mais ses effets sont d'efficacité et d'intensité variables selon l'âge de l'animal :

— chez le rat adulte, et dans les meilleures conditions, l'apparition de cataractes n'est observée que très inconstamment ;

— le rat jeune est beaucoup plus sensible que le rat plus âgé, cette sensibilité étant de plus variable selon la pigmentation et la race. Le rat blanc âgé de six à huit semaines et nourri par un régime contenant 50 % de galactose, développe une cataracte dont la maturité est obtenue entre le vingt-quatrième et le trentième jour ;

— chez le rat nouveau-né, un régime riche en galactose administré immédiatement après la naissance ou dans les premiers jours de la vie, entraîne une cataracte dans 40 % des cas environ (S. Segal et H. Bernstein) ;

— mais l'étape expérimentale la plus importante a été franchie en tentant de reproduire les altérations cristalliniennes *in utero*.

Il a été en effet prouvé (M. Spatz et S. Segal) que le galactose du sang maternel traverse le placenta et que le taux de la galactosémie fœtale s'équilibre avec celui de la circulation maternelle.

Il a donc été envisagé que le processus d'intoxication par le galactose pouvait commencer *in utero* par passage transplacentaire du galactose ingéré en grande quantité par la rate gravide.

Et en effet, on a montré que dans ces conditions on pouvait obtenir jusqu'à 93 % de cataractes en commençant le régime au plus tard les trois derniers jours de la gestation. Le nouveau-né dont la mère a été nourrie avec un tel régime du quatorzième jour de la gestation jusqu'à la naissance, développe une cataracte au bout de sept jours.

Ces faits ont amené à bien reconnaître là une méthode de choix pour reproduire les cataractes au galactose. Mais les conditions de cette production *in utero* ont pu être encore précisées davantage (S. Segal et H. Bernstein).

Quand le régime est administré au tout début de la gestation, on n'obtient pas d'altération.

Plus le régime est commencé tard et plus la cataracte obtenue est accentuée.

Et surtout, il suffit de trois jours d'un régime convenablement choisi pour obtenir une cataracte.

La sensibilité et l'efficacité de la méthode sont donc certaines et celle-ci s'avère rapide et sûre.

Notons d'ailleurs, qu'au cours de telles expériences, jamais la mère ne développe de cataracte.

Ces expériences montrent (J. François) qu'une cataracte congénitale peut être due à une intoxication ou à un trouble métabolique de la mère.

— L'étude systématique de l'action fœtale du galactose administré à la mère a été faite, en particulier, par R. de Meyer. Cet auteur administre à des rates gravides pesant 150 g, un régime riche en galactose durant trois jours de la gestation. Mais ces trois jours sont soit les sixième, septième et huitième jours, soit les huitième, neuvième, dixième, ou encore les dix-septième, dix-huitième et dix-neuvième jours. Les autres jours, l'alimentation est normale et comparable à celle des témoins.

Les animaux sont sacrifiés au vingtième jour de la gestation pour l'étude des altérations obtenues.

*b*) Résultats obtenus par ces différentes méthodes :

— Quand l'expérimentation porte sur l'animal adulte, les aspects histologiques confirment les données macroscopiques suivantes (J. François, S. Lerman) :

— les lésions de dégénérescence œdémateuse sont d'abord localisées à l'équateur. Elles ne sont pas tout à fait superficielles, et les fibres atteintes sont situées sous plusieurs couches de fibres intactes. L'épithélium est encore normal ;

— au fur et à mesure que l'opacification progresse, un nombre croissant de fibres subit la vacuolisation, les membranes interfibrillaires disparaissent, les fibres se liquéfient et sont remplacées par des masses grumeleuses ;

— le processus dégénératif s'étend en suivant le cours des fibres vers les deux pôles du cristallin, de sorte qu'au bout de dix jours tout le cortex est intéressé. C'est à ce stade qu'apparaissent les modifications épithéliales sous forme de prolifération située au pôle antérieur et l'on peut trouver jusqu'à plus de dix rangées de cellules épithéliales.

Les animaux adultes font donc surtout des cataractes corticales.

Rappelons que cette expérimentation est d'efficacité inconstante, mais que beaucoup de cataractes humaines ont les mêmes aspects.

— Quand l'expérimentation porte sur l'animal nouveau-né ou le fœtus, les lésions observées intéressent la partie centrale du cristallin : les animaux jeunes font donc surtout des cataractes nucléaires (S. Lerman) :

— point frappant, les fibres sous-capsulaires équatoriales et pré-équatoriales sont préservées et l'épithélium n'est pas modifié. Il s'agit là d'une différence caractéristique entre l'animal jeune et l'animal adulte qu'on retrouve aussi en clinique humaine (J. François);
— les lésions consistent essentiellement en une vacuolisation des fibres, les vacuoles étant de dimensions variées, parfois confluentes. La partie centrale présente une homogénéisation qui rend la séparation et l'individualisation des fibres très difficiles.

— Nous citerons les résultats obtenus par R. de Meyer dans son expérimentation systématique, car ce sont eux qui nous ont conduit à définir les modalités de notre protocole expérimental.

De Meyer constate que l'action toxique du galactose sur le cristallin fœtal est constante quelle que soit celle des trois périodes d'administration, mais que son intensité varie en fonction de chacune d'elles.

En sacrifiant les animaux au vingtième jour, cet auteur constate les effets suivants :
— le traitement aux sixième, septième et huitième jours entraîne des lésions minimes ;
— le traitement aux huitième, neuvième et dixième jours entraîne une vacuolisation des fibres cristalliniennes centrales, les noyaux occupant souvent des places irrégulières dans les fibres ;
— le traitement aux dix-septième, dix-huitième et dix-neuvième jours entraîne des lésions allant jusqu'à la nécrose subtotale du cristallin.

Cet auteur conclut que les altérations cristalliniennes sont sous la dépendance du galactose et ceci fait supposer que le galactose agit sur le cristallin embryonnaire comme il le fait sur le cristallin adulte, c'est-à-dire comme un toxique.

c) Action de la progestérone sur les cataractes provoquées par le galactose :

Cette action s'appuie sur des faits plus généraux, concernant l'action d'hormone stéroïdes sur le métabolisme de certaines substances hydro-carbonées (Y.J. Topper et L.A. Pesch).

C'est ainsi que les effets de la progestérone, de la méthyl-testostérone, de la cortisone sur la conversion du galactose à $C_{14}$ marqué en $C_{14}O_2$ marqué ont été étudiés sur des coupes de foie de lapine. Des travaux comparatifs ont été menés avec le fructose et le glucose.

Les résultats suivants ont été enregistrés :
— fructose : les trois hormones n'ont aucun effet si ce n'est plutôt un léger effet inhibiteur sur son catabolisme oxydatif ;

— glucose : l'augmentation de production de $CO_2$ est de 30 à 55 % avec toutes les hormones utilisées ;
— l'action de ces hormones sur l'oxydation du galactose montre que la progestérone l'augmente de 290 %, la méthyl-testostérone de 135 % et l'hydro-cortisone seulement de 25 %. La seule concentration de $3 . 10^{-6}$ molécule de progestérone augmente le métabolisme de 35 %.

*In vitro*, il apparaît que parmi les effets de ces trois hormones stéroïdes sur l'oxydation de trois sucres fondamentaux, c'est l'action stimulante de la progestérone sur l'oxydation du galactose qui constitue par son intensité le fait saillant.

L'action de la progestérone sur l'oxydation du galactose a été, par la suite, étudiée *in vivo* par ces mêmes auteurs (L.A. Pesch, S. Segal, Y.J. Topper).

L'étude a été entreprise sur des sujets porteurs de galactosémie congénitale et sur des rats soumis à des régimes riches en galactose. Les résultats suivants ont été enregistrés :
— les sujets atteints de galactosémie congénitale présentent au bout de six jours de traitement par la progestérone, une augmentation significative de l'élimination respiratoire de $CO_2$ marqué ;
— quand la progestérone est administrée au jeune rat soumis à un régime riche en galactose, le nombre de cataractes obtenues est identique à celui des témoins ; mais elle retarde leur installation et ralentit leur évolution.

Il s'avère donc que la progestérone est douée d'une puissante action stimulante *in vitro* sur l'oxydation du galactose.

Mais aussi la progestérone compense au moins en partie *in vivo* les effets toxiques du galactose à haute concentration et ceci, comme on vient de le voir, sur les cataractes provoquées chez l'animal jeune.

## III. — PHYSIO-PATHOGENIE

Elle nous amène à envisager successivement :
— le métabolisme glucidique du cristallin ;
— le métabolisme général du galactose ;
— la physio-pathogénie de la galactosémie humaine et expérimentale ;
— la physio-pathogénie de l'action de la progestérone.

*a*) Le métabolisme glucidique du cristallin (S. Lerman) :

— Contrairement à beaucoup d'autres tissus, le cristallin contient très peu de glycogène et la quantité qui est présente est incapable d'engendrer l'accumulation de glucose nécessaire aux besoins énergétiques.

Le cristallin dépend donc d'un réapprovisionnement permanent en glucose, celui-ci étant le premier générateur d'énergie et à ce titre très rapidement métabolisé.

Il en résulte que la concentration en glucose est très basse sans toutefois être nulle, ce dernier point ayant une importance sur laquelle nous reviendrons.

— Le métabolisme glucidique du cristallin est donc presque exclusivement le métabolisme du glucose et celui-ci se fait selon deux voies principales (*Tableau I*) :

— la glycolyse anaérobie (voie d'Embden-Meyerhoff) ;

— la voie oxydative directe : shunt des hexoses mono-phosphates (shunt des H.M.P.).

1) Le glucose doit d'abord passer dans la capsule cristallinienne, puis traverser la deuxième barrière physiologique constituée par la membrane cellulaire. Le glucose est phosphorylé quand il entre dans la cellule.

Le glucose-6-phosphate (G.6.P.) peut alors être métabolisé en anaérobie par la voie d'Embden-Meyerhoff ou entrer directement dans le shunt des H.M.P.

2) La voie d'Embden-Meyerhoff ou glycolyse anaérobie peut et doit se faire, comme son nom l'indique, en dehors de la présence d'oxygène moléculaire.

Ses étapes essentielles sont la formation à partir de glucose monophosphaté d'un sucre diphosphaté (fructose-1-6-phosphate), puis la scission de cette molécule diphosphatée en deux trioses-phosphates isomères. L'un de ceux-ci, le triose-phosphate glycéraldéhyde-3-phosphate, est ensuite déshydrogéné et déphosphorylé.

Il en résulte la formation de deux molécules d'acide pyruvique à partir d'une molécule de glucose.

3) La voie oxydative directe ou shunt des H.M.P. est actuellement considérée comme étant faite d'une série de transformations dans lesquelles l'oxygène lui-même n'est pas directement utilisé.

Mais elle implique la présence du coenzyme réduit tri-phospho-nucléotide hydrogéné (TPN.H.) dont l'éventuelle oxydation peut nécessiter directement ou indirectement de l'oxygène.

Elle aboutit à la formation de glycéraldéhyde-3-phosphate et à la libération de $CO_2$.

4) Il est important de noter qu'en fait, les deux voies n'utilisent pas directement d'oxygène pendant la dégradation du glucose. Ce sont des coenzymes diphospho-nucléotide (DPN) et tri-phospho-

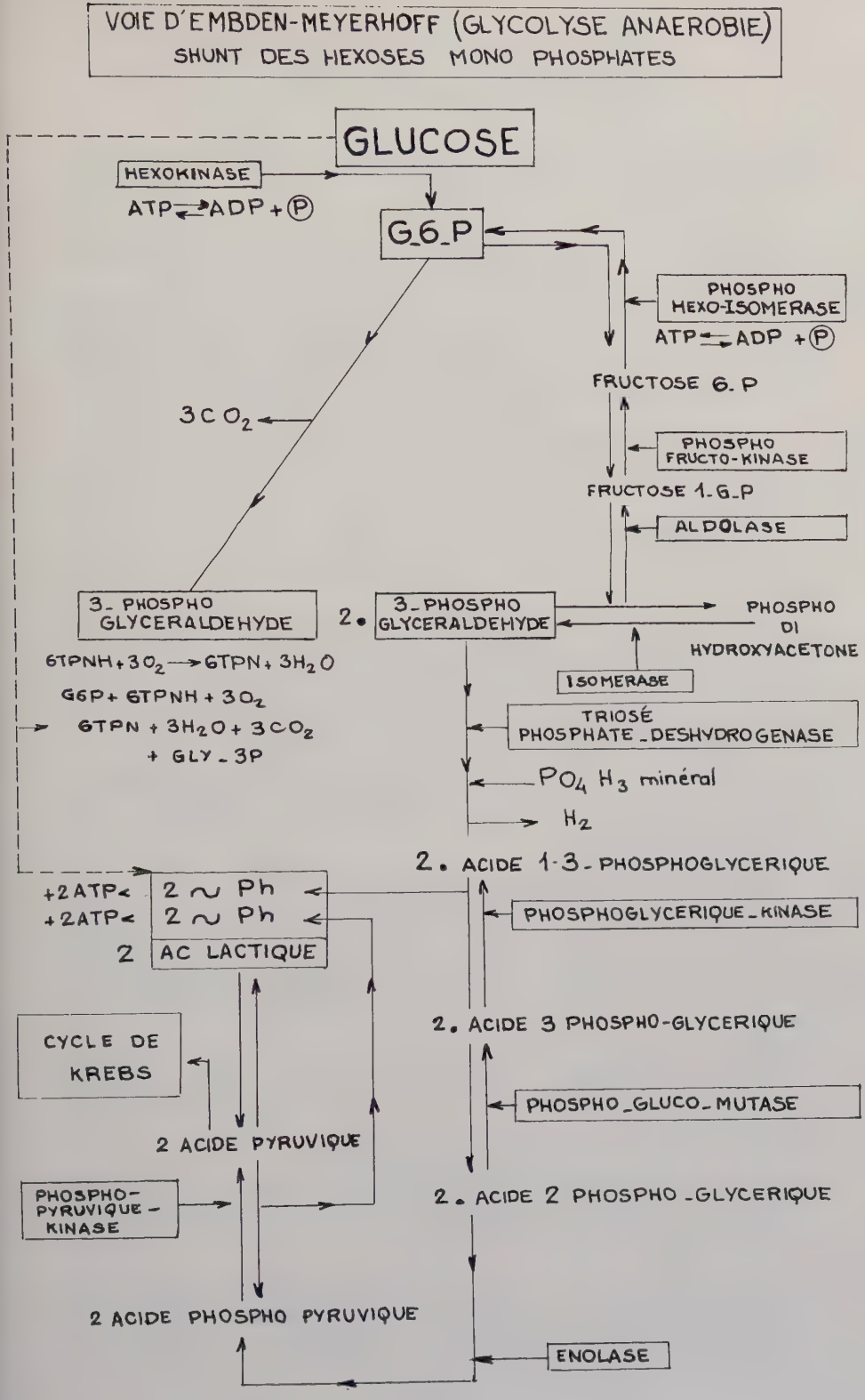

VOIE D'EMBDEN-MEYERHOFF (GLYCOLYSE ANAEROBIE)
SHUNT DES HEXOSES MONO PHOSPHATES
GLUCOSE
HEXOKINASE
ATP ⇄ ADP + Ⓟ
G6P
PHOSPHO HEXO-ISOMERASE
ATP ⇄ ADP + Ⓟ
FRUCTOSE 6. P
3 CO2
PHOSPHO FRUCTO-KINASE
FRUCTOSE 1-6-P
ALDOLASE
3- PHOSPHO GLYCERALDEHYDE
2. 3- PHOSPHO GLYCERALDEHYDE
PHOSPHO DI HYDROXYACETONE
ISOMERASE
6TPNH + 3O2 → 6TPN + 3H2O
G6P + 6TPNH + 3O2
6TPN + 3H2O + 3CO2
+ GLY-3P
TRIOSE PHOSPHATE-DESHYDROGENASE
PO4 H3 minéral
H2
2. ACIDE 1-3- PHOSPHOGLYCERIQUE
+2ATP
+2ATP
2 ~ Ph
2 ~ Ph
PHOSPHOGLYCERIQUE-KINASE
2 AC LACTIQUE
2. ACIDE 3 PHOSPHO-GLYCERIQUE
CYCLE DE KREBS
PHOSPHO-GLUCO-MUTASE
2 ACIDE PYRUVIQUE
2. ACIDE 2 PHOSPHO-GLYCERIQUE
PHOSPHO-PYRUVIQUE-KINASE
2 ACIDE PHOSPHO PYRUVIQUE
ENOLASE

TABLEAU I

nucléotide (TPN) qui, agissant comme vecteurs d'hydrogène, permettent les processus de déshydrogénation.

La réoexydation de ces coenzymes réduits se fait grâce au système des cytochromes des mitochondries, et elle s'accompagne de production d'adénosine-tri-phosphate (ATP) qui est le vecteur d'énergie.

Il faut également remarquer que le triose phosphate glycéraldéhyde-3-phosphate est l'un des intermédiaires de la glycolyse anaérobie et du shunt des H.M.P., et qu'il constitue un exemple de relation entre ces deux voies qu'il convient donc de ne pas opposer.

5) L'aboutissant terminal est le cycle de Krebs (*Tableau II*) qui, à partir d'une molécule d'acide pyruvique, entraîne la formation de quinze ATP.

— La glycolyse anaérobie est universelle et l'existence de cette voie ainsi que des enzymes qui lui sont nécessaires est connue depuis longtemps.

Mais les mécanismes impliqués dans la voie des H.M.P. sont de connaissance beaucoup plus rapprochée, et sa présence comme voie alternative du glucose n'a été affirmée que tout récemment. En tous cas, tout porte à croire qu'il s'agit là d'une voie importante pour la combustion du glucose en $CO_2$ dans le cristallin.

Une situation semblable existe dans d'autres tissus à croissance rapide et dans beaucoup de types de tumeurs. On peut donc en déduire que l'activité de cette voie est inversement liée à l'âge de l'organisme (S. Lerman).

Dans le cristallin du rat, cette activité paraît décliner avec l'âge de l'animal et ceci pourrait être une raison de l'atténuation du rôle cataractogène du galactose chez l'animal plus âgé. Ceci expliquerait également les plus grande facilités de reproduction expérimentale de cataracte par le galactose chez l'animal jeune et *a fortiori* chez le fœtus.

• Une voie métabolique particulière a pu être mise en évidence dans le cristallin : la voie du sorbitol (*Tableau III*). Elle rend compte de certains faits :

— c'est un moyen d'oxydation du TPN.H. ;

— elle explique la présence sous forme libre de glucose et de fructose à taux très faibles mais équivalents dans le cristallin (ce fait a été démontré chez le rat).

• Le cristallin est de plus relativement original dans la mesure où il contient le DPN et le TPN, enzymes spécifiques dévolus à la conversion de sucres (glucose, galactose, xylose) en sucre-alcools.

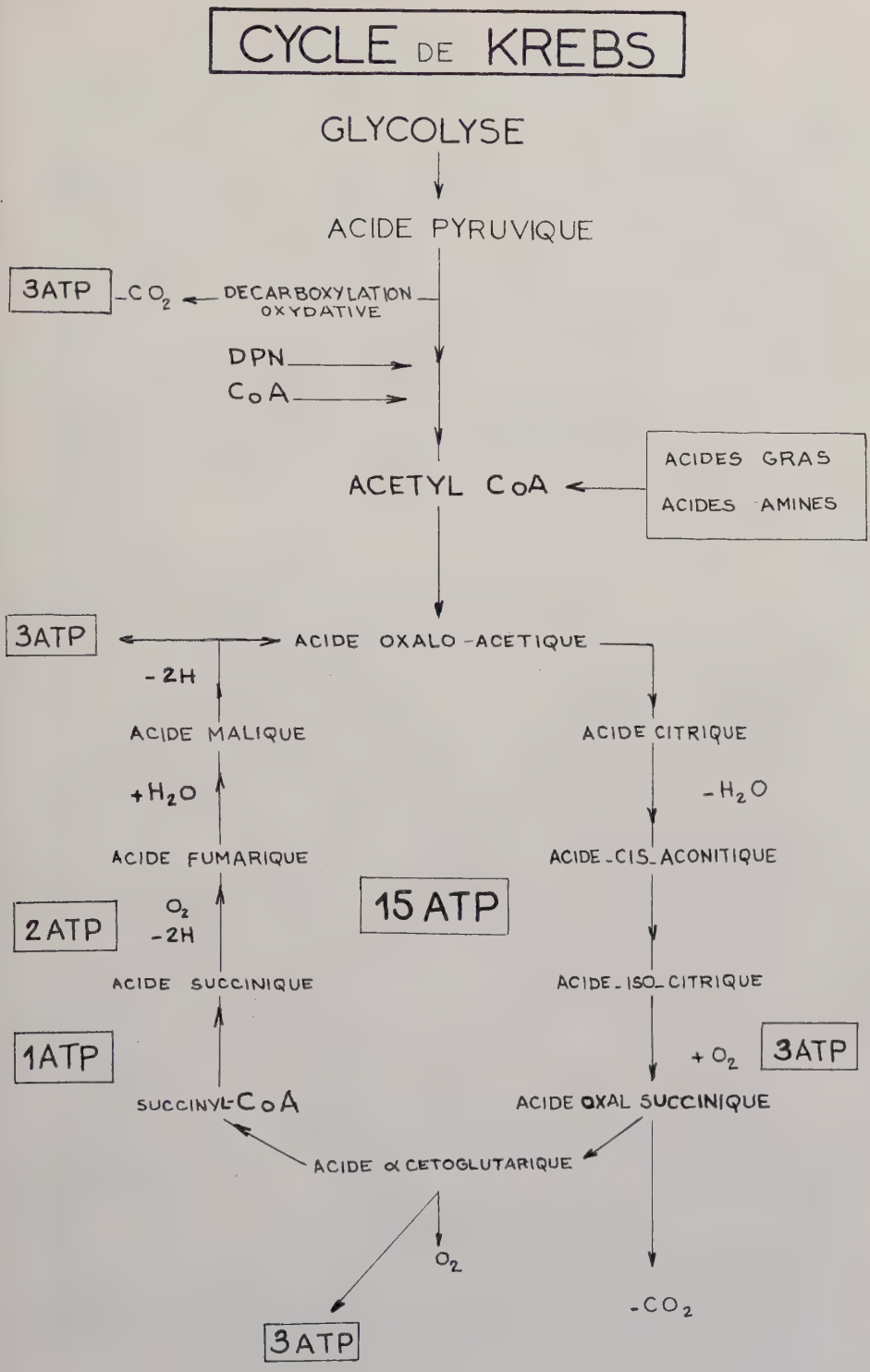

CYCLE DE KREBS
GLYCOLYSE
ACIDE PYRUVIQUE
3ATP
-CO2
DECARBOXYLATION OXYDATIVE
DPN
CoA
ACETYL CoA
ACIDES GRAS
ACIDES AMINES
3ATP
ACIDE OXALO-ACETIQUE
-2H
ACIDE MALIQUE
+H2O
ACIDE FUMARIQUE
2ATP
O2
-2H
ACIDE SUCCINIQUE
1ATP
SUCCINYL-CoA
15 ATP
ACIDE CITRIQUE
-H2O
ACIDE-CIS-ACONITIQUE
ACIDE-ISO-CITRIQUE
+O2
3ATP
ACIDE OXAL SUCCINIQUE
ACIDE α CETOGLUTARIQUE
O2
-CO2
3ATP

TABLEAU II

La réoxydation de ces polyols mène à leurs cétoses correspondants (*Tableau III*).

La présence de ces alcools et des enzymes nécessaires à ces deux séries de transformations a été démontrée dans les cristallins de différences espèces animales et en particulier chez l'homme.

La voie du sorbitol a déjà été envisagée en ce qui concerne son rôle possible dans la réoxydation du TPN.H.

Mais il existe d'autres polyols :

— xylitol venant du xylose et aboutissant au xylulose ;

— dulcitol, venant du galactose et dont l'aboutissant n'est pas connu.

Il faut remarquer que ces sucres sont transformés non phosphorylés ; puisque l'oxydation du sorbitol et du xylitol peut se faire relativement facilement, on s'est demandé à quel point un semblable processus pouvait intervenir sur le dulcitol.

*b*) Le métabolisme général du galactose (*Tableau IV*) :

Le galactose alimentaire est ingéré pour sa majeure partie sous forme de lactose qui est un disaccharide présent dans le lait : c'est le 4-1-glucose-bêta-galactoside.

Le galactose lui-même, monosaccharide à six carbones, ne diffère du glucose que par l'orientation du groupe OH en $C_4$.

Le lactose se divise dans l'intestin en glucose et en galactose.

Celui-ci peut être utilisé dans l'organisme de trois façons :

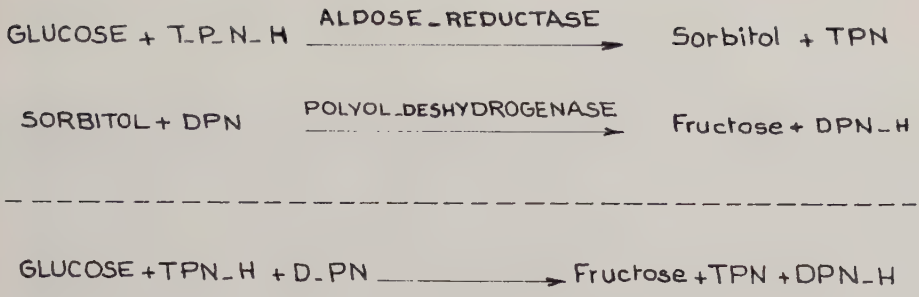
— en vue de la synthèse des galacto-lipides qui constituent le grand constituant de la matière cérébrale ;

— l'incorporation dans les chondroïtines-sulfates qui, combinés à certaines protéines, constituent les glyco-protéines trouvés essentiellement dans la matrice du cartilage et de l'os, ainsi que dans la cornée et la sclère de l'œil ;

— mais la plus grande partie du galactose ingéré est transformée en glucose et en ses dérivés. Il peut alors être utilisé comme source d'énergie. C'est dans cette transformation qu'intervient le bloc métabolique qui peut mener à l'accumulation de galactose-1-phosphate (Gal-1-P) dans certains tissus.

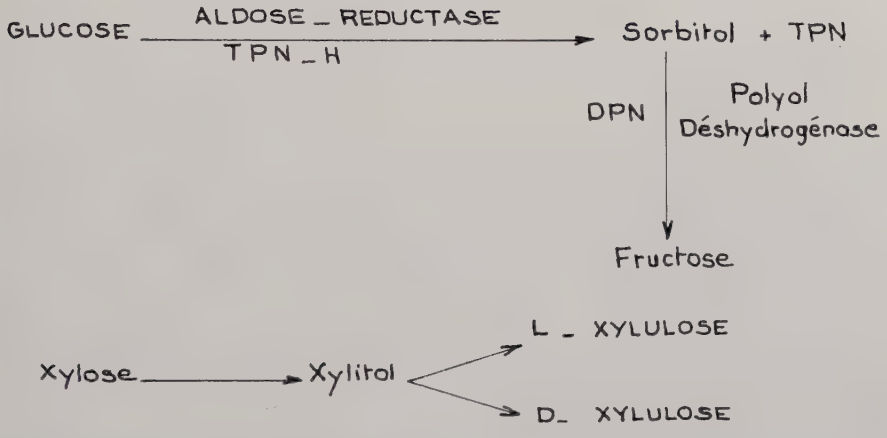
Il résulte de cette transformation du galactose en G-1-P que le cristallin n'est pas amené à contenir normalement du galactose. De plus, parmi les quatre enzymes nécessaires à cette transformation, l'existence des deux premiers (galacto-kinase et galactose-1-P-uridyl-transférase) a été prouvée dans le cristallin.

Et, bien que le foie soit l'endroit essentiel de la conversion du galactose alimentaire en glucose, c'est-à-dire avant le passage dans la circulation générale, il est aussi montré que les globules rouges et le cristallin sont capables d'assurer cette transformation.



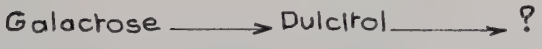

GLUCOSE + TPN_H + D_PN ⟶ Fructose + TPN + DPN_H

## Voie du Sorbitol










## Voie des Polyols

TABLEAU III

c) Physio-pathogénie de la galactosémie humaine et expérimentale :

Dans la galactosémie humaine, il est démontré que le bloc enzymatique est constitué par la carence en galactose-1-P-uridyl-transférase. La nature héréditaire de ce trouble est bien connue.

Il en résulte une accumulation de Gal-1-P qu'on a pu mettre en évidence dans les globules rouges et dans le foie.

L'existence de formes mineures ou latentes semble indiquer qu'il existe une voie palliative ou de dérivation capable de compenser un déficit relatif en galactose-1-P-uridyl-transférase et ceci pendant un délai suffisant pour attendre que l'efficacité de cette voie secondaire croisse avec l'âge. Cette voie accessoire est catalysée par l'uridine-di-phospho-galactose-pyrophosphorylase et permet la formation d'uridine-di-phospho-galactose (UDP.Gal) par combinaison du Gal.1.P. avec l'uridine-tri-phosphate (UTP) au lieu de l'uridine-di-phospho-glucose (UDP.G.) (*Tableau IV*).

Rappelons surtout que dans la galactosémie humaine, c'est l'accumulation de Gal.1.P. qui est rendue responsable des signes cliniques hépatiques, hématologiques et oculaires.

De plus, le taux de la galactosémie mesure directement la gravité de la maladie.

Enfin, l'élévation de la galactosémie lors d'un test de surcharge a pour conséquence essentielle une baisse importante de la glycémie.

On a conclu que, dans le foie et les hématies, le galactose agissait d'une part du fait de sa simple accumulation, mais aussi en intervenant sur le métabolisme général du glucose.

L'extrapolation de ces conclusions au cristallin a fait l'objet des travaux expérimentaux.

La méthode est la suivante :

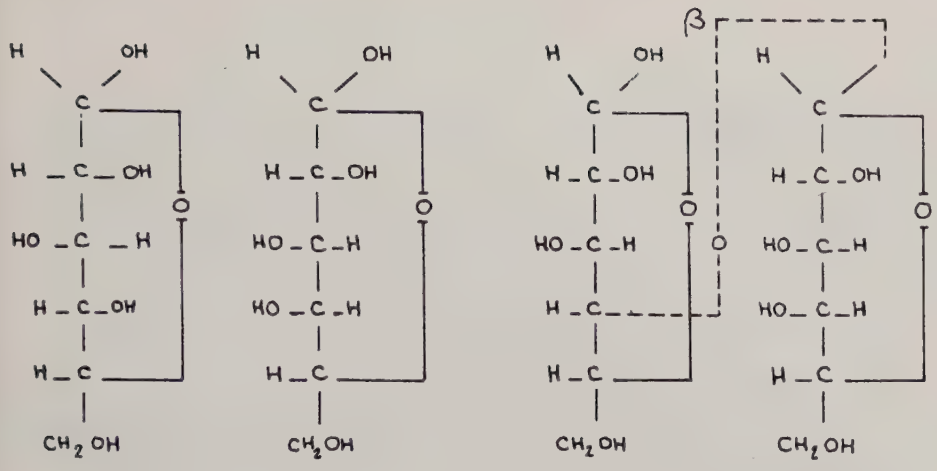
— entraîner l'accumulation du galactose ;

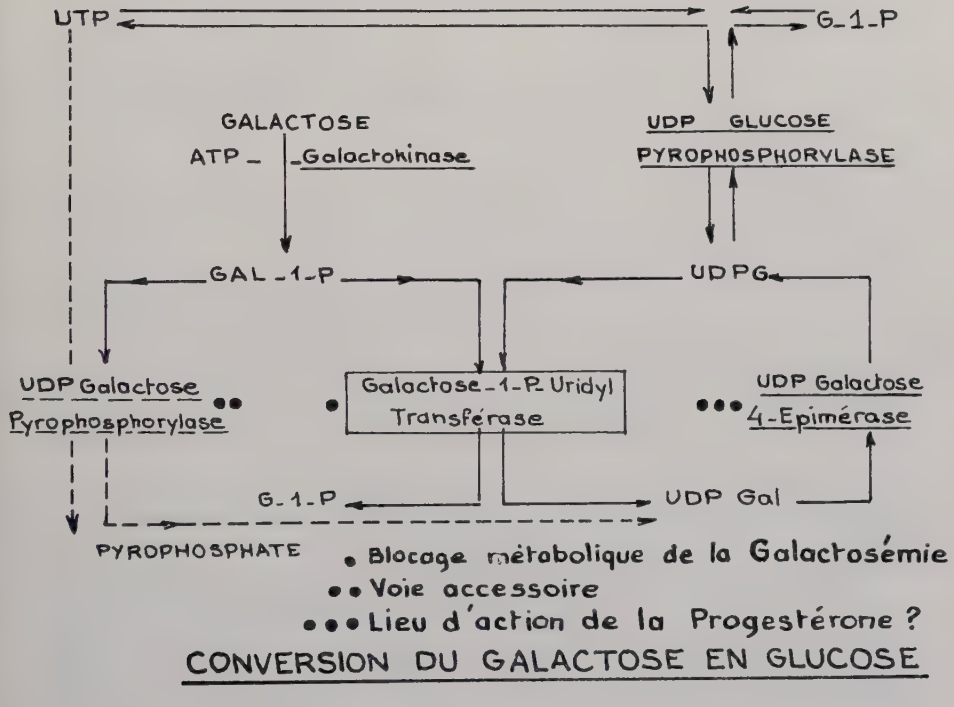
— étudier ses effets sur le cristallin et le métabolisme hydro-carboné.

On ne reproduit pas expérimentalement le déficit enzymatique de la maladie humaine, mais l'administration à l'animal d'un régime riche en galactose reproduit les mêmes conditions puisqu'il aboutit non plus à une carence absolue en Gal.1.P. uridyl-transférase, mais à une carence relative.

Cet excès de galactose paraît en effet saturer les possibilités de transformation en glucose-1-phosphate (G.1.P.).

Il est d'ailleurs prouvé qu'on trouve dans les faits expérimentaux la même accumulation significative de Gal.1.P. et ce, notamment dans le cristallin.




CONVERSION DU GALACTOSE EN GLUCOSE

TABLEAU IV

Ceci, joint au fait que le galactose n'est normalement pas présent dans le cristallin, et qu'il n'a normalement pas de rôle énergétique direct, conduit à penser que c'est cette accumulation qui est nocive.

On a donc cherché à savoir de quelle manière le Gal.1.P. pouvait exercer son action nocive sur le cristallin (NORDMANN, LERMAN).

Deux hypothèses paraissent actuellement plausibles :
— l'inhibition du métabolisme du glucose ;
— l'accumulation d'un alcool spécifique.

• *L'inhibition du métabolisme du glucose :*

Il est en effet montré que, lors d'un régime riche en galactose, l'accumulation de Gal.1.P. suit un taux progressivement constant dans le cristallin.

La concentration en ATP baisse de 20 à 30 % en deux jours et se maintient en plateau jusqu'au huitième ou neuvième jour, date à laquelle elle s'effondre brusquement.

L'évolution biphasique du taux d'ATP a été jugée comme liée aux activités des deux voies principales du métabolisme glucidique.

La chute initiale et modérée est contemporaine du déclin de la voie oxydative directe.

La chute seconde et rapide survient quand la glycolyse anaérobie commence à être troublée. C'est d'ailleurs à ce moment qu'apparaissent les vacuoles cristalliniennes.

Les points où le Gal.1.P. pourraient intervenir sur le métabolisme du glucose sont encore imprécis, mais ils sont probablement multiples (NORDMANN, MANDEL, KLETHI) :
— dans la voie d'Embden-Meyerhoff : inhibition de la transformation du glucose en G.6.P. ; inhibition d'une phospho-gluco-mutase ; inhibition de la conversion du G.6.P. en F.6.P. par la phospho-hexo-isomérase ;
— action sur l'oxydation directe du shunt des H.M.P.
En tous cas, ces actions pourraient s'exercer sur tout l'organisme.

• *L'accumulation d'un alcool spécifique :*

Elle constitue la deuxième hypothèse et elle est particulière au cristallin.

On constate en effet, outre l'accumulation de Gal.1.P. et d'UDP. Gal, une augmentation marquée de dulcitol (forme réduite du galactose). De même, la concentration en glucose et en fructose libres augmente de plus de deux fois par rapport aux animaux témoins, indiquant que le sorbitol peut être également inclus dans ces augmentations de concentration.

On a vu que le cristallin contenait les enzymes dévolus à la transformation des sucres en sucre-alcools correspondants suivie de la réoxydation de ces polyols.

On sait également que le glucose, le galactose, le xylose et l'arabinose sont quatre sucres de configuration similaire qui peuvent être réduits dans le cristallin en leurs polyols correspondants (*Tableau III*).

Cependant, deux seuls de ces alcools (sorbitol et xylitol) peuvent être métabolisés au-delà, tandis que les deux autres (dulcitol et arabinol) ne peuvent être amenés à d'autres stades appréciables.

Puisque le cristallin n'est pas perméable à ces derniers alcools, on conçoit l'accumulation du dulcitol.

Les changements morphologiques qui surviennent dans le développement d'une cataracte sucrée ont conduit Duke-Elder à penser que des facteurs osmotiques pouvaient jouer un rôle.

Histologiquement déjà, le premier facteur est la dégénérescence œdémateuse et la vacuolisation.

Enfin, la similitude d'aspect des trois formes de cataractes sucrées et le fait que ces alcools s'accumulent dans les cristallins ont donné un regain d'intérêt à la théorie du développement d'une hypertonie osmotique dans le cristallin.

Celle-ci entraînerait un appel d'eau dans les fibres.

*d*) Physio-pathogénie de l'action de la progestérone :

On a vu que la progestérone avait, *in vitro*, une puissante action stimulante sur l'oxydation du galactose et, qu'*in vivo*, elle compensait au moins en partie les effets toxiques du galactose à haute concentration, notamment sur le cristallin.

Il est certain que cette action protectrice s'exerce au niveau du foie, mais il est difficile de dire si elle se manifeste également au niveau du cristallin, puisque son action hépatique est suffisante pour protéger le cristallin contre les effets de surcharge.

En tous cas, il ne semble pas que le cycle de Krebs soit son lieu d'action essentiel (L.A. Pesch, S. Segal, Y.J. Topper). Cette hormone exercerait plutôt sa puissante action entre l'entrée dans la cellule du galactose et sa conversion en glucose et peut-être par une augmentation de l'UDP-Gal-4-épimérase-réaction.

## IV. — PRELIMINAIRES AU PROTOCOLE EXPERIMENTAL

L'exposé des faits cliniques, expérimentaux et pathogéniques concernant les effets cristalliniens consécutifs à une surcharge en galactose donne maintenant la possibilité de mettre en exergue les points principaux qui nous ont amené à définir un protocole expérimental, à savoir :

1) Reprendre l'expérimentation sur le fœtus du rat en soumettant la mère à une surcharge en galactose selon certaines des modalités décrites par R. DE MEYER.

Cette manière de procéder réunit les avantages de la rapidité et de l'efficacité.

Il ne faut pas toutefois que les lésions obtenues soient trop importantes, afin que la description histologique se révèle possible.

C'est ainsi qu'en se référant aux résultats de cet auteur, on a choisi les huitième, neuvième et dixième jours comme dates d'administration de la surcharge.

2) Etendre au fœtus l'action protectrice de la progestérone déjà connue sur l'animal jeune.

Dans ce but, la même expérimentation est faite, mais en présence de progestérone.

*CHAPITRE II*

# PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Il concerne le traitement des animaux et l'étude histologique des cristallins.

## I. — TRAITEMENT DES ANIMAUX

*a*) Par le galactose :

On a suivi fidèlement la méthode décrite plus haut dans la réalisation d'une surcharge en galactose chez la rate gravide.

C'est ainsi qu'on a administré à l'animal un régime riche en galactose durant trois jours consécutifs, le régime étant normal en dehors de ces trois jours.

Ceux-ci sont les huitième, neuvième et dixième jours de la gestation.

Le régime comporte 10 g de galactose par jour.

Mais de plus, et dans l'intention d'exercer un contrôle de la surcharge alimentaire soumise aux aléas quantitatifs de tous les régimes, on a cherché à réaliser une surcharge par deux autres voies : sous-cutanée et intra-péritonéale.

C'est ainsi qu'on a procédé dans deux autres lots d'animaux à l'injection sous-cutanée ou intra-péritonéale de 1 g de galactose, les trois mêmes jours consécutifs.

Les animaux ont été sacrifiés le vingt et unième jour.

*b*) Par la progestérone :

Un lot d'animaux témoins est traité par la progestérone à raison de 10 mg par jour par la voie sous-cutanée habituelle, du septième au vingtième jour.

Ils sont eux-mêmes sacrifiés au vingt et unième jour.

*c*) Par l'association galactose-progestérone :

La surcharge en galactose s'avérant tout aussi efficace quand elle est réalisée par voie intra-péritonéale, cette voie a été retenue pour l'étude de l'association galactose-progestérone.

Cette méthode présente d'ailleurs l'avantage marqué d'assurer une plus grande sécurité quant à la dose de galactose effectivement administrée à la mère.

## II. — ETUDE HISTOLOGIQUE DES CRISTALLINS

*a*) Les fœtus sacrifiés sont décapités et les têtes sont fixées dans le liquide de Bouin. Ce fixateur a été choisi en raison de sa force et de son pouvoir de pénétration.

Il convient de souligner que pour les cristallins adultes la fixation présente une importance cruciale du fait que les seules fixations efficaces sont celles résultant des cristallins isolés des autres éléments du globe.

Pour les cristallins fœtaux, un tel isolement se révèle très difficile : il n'est d'ailleurs pas à recommander puisque l'orientation des coupes serait rendue très délicate.

Il a été constaté que, sans aucune manipulation, la fixation dans le liquide de Bouin, avec ou sans ouverture du plan palpébral, pendant une durée de quinze jours, est en général suffisante pour l'étude histologique.

*b*) Les pièces fixées sont incluses dans la paraffine selon l'histologie traditionnelle utilisée pour la recherche des altérations morphologiques.

*c*) La préparation des coupes confirme un fait déjà notoirement connu : à savoir le caractère friable de tels organes, d'autant plus qu'il s'agit de coupes relativement minces : 5 microns.

C'est pourquoi, afin d'orienter les coupes et d'apprécier la topographie des lésions, il a été jugé utile de les faire en série, à raison d'une sur dix.

Un cristallin donnant environ 200 coupes de 5 microns d'épaisseur, chaque cristallin étudié a donné lieu à une vingtaine de préparations.

*d*) Les coupes ont été colorées par l'hémalun et l'éosine.

*e*) Les mêmes techniques ont été appliquées aux animaux traités et aux animaux témoins.

*CHAPITRE III*

# ANALYSE DES RESULTATS

## I. — PREAMBULE

Au risque d'anticiper, il nous a paru nécessaire de souligner les principaux points qui ont permis de dégager la nature des résultats trouvés.

La description histologique des différents types de cristallins obtenus dans nos conditions expérimentales sera faite tout d'abord. Elle s'est d'ailleurs révélée relativement délicate, mais pourtant indispensable à l'analyse des résultats quantitatifs.

La présence d'un grand nombre de coupes de cristallins d'animaux ayant subi des traitements différents, mais analysés selon les mêmes techniques histologiques, a conduit à l'étude microscopique de ces organes au fur et à mesure de leur préparation.

Cette façon d'opérer a permis d'individualiser assez rapidement leurs aspects élémentaires et leurs caractères les plus fréquemment rencontrés.

Ceux-ci ont pu être regroupés en fonction du lot d'animaux dont ils provenaient, qu'il s'agisse d'animaux témoins ou traités.

Il s'est avéré que parmi ces aspects élémentaires, quelques-uns pouvaient en apparence se rencontrer à la fois chez les animaux témoins et chez les animaux traités. Ils sont donc à même de nuire à l'interprétation des altérations décelées.

Cela nous a amené à poser et à résoudre le problème de la définition des caractères histologiques du cristallin normal : base fondamentale de l'analyse des cristallins pathologiques.

En effet, le cristallin normal peut présenter des aspects histologiques trompeurs. Mais leur identification nous paraît suffisante pour ne pas prêter à confusion avec les anomalies pathologiques.

C'est pourquoi nous nous proposons d'étudier successivement :
— la description du cristallin normal du fœtus du rat ;
— les altérations cristalliniennes engendrées sur le fœtus par l'administration à la mère de galactose en excès ;
— les altérations particulières observées sur deux fœtus examinés (n$^{os}$ 119 et 120) ;
— les résultats quantitatifs obtenus.

## II. — DESCRIPTION DU CRISTALLIN NORMAL DU FŒTUS DU RAT

*a*) Le cristallin des fœtus normaux a une forme ovoïde, parfois elliptique selon l'incidence de coupe, en tous cas jamais sphérique. Les éléments importants qui entrent dans sa constitution sont :

— L'épithélium antérieur : il est fait d'une seule rangée de cellules, cubiques au niveau du pôle antérieur, s'allongeant au fur et à mesure qu'on s'approche de l'équateur.

L'activité mitotique de cet épithélium est faible au pôle antérieur, elle devient intense au niveau de l'équateur, définissant ainsi la classique zone germinative.

— La zone germinative constitue l'endroit d'élaboration des fibres cristalliniennes, unité fondamentale de l'organe. A cet endroit, les noyaux s'allongent, se multiplient et s'invaginent à l'intérieur du cristallin.

La ligne fictive qui les réunit est concave vers l'arrière et parallèle à la ligne concave de l'épithélium.

Une telle ligne est facilement individualisée dans le cristallin normal, car les fibres cristalliniennes, une fois qu'elles sont différenciées, sont repoussées vers le centre par les fibres plus fraîchement élaborées.

Il s'ensuit de la zone germinative vers le centre du cristallin une translation de la situation des noyaux des fibres. Cette translation est très régulière, les noyaux n'étant jamais disposés de façon anarchique.

— Les fibres cristalliniennes qui constituent la quasi-totalité du cristallin présentent un certain nombre de caractères remarquables.

Leur épaisseur est pratiquement constante, qu'elle soit envisagée au niveau de leur partie antérieure ou postérieure, au niveau des fibres centrales ou périphériques.

Les fibres centrales qui vont d'un pôle à l'autre sont rectilignes et définissent l'axe antéro-postérieur.

En allant du centre vers la périphérie, les fibres prennent un aspect arqué concave vers l'intérieur, convergeant en avant et en arrière vers les sutures.

— La suture antérieure est très proche du pôle antérieur. Elle est presque sous-épithéliale. Ses dimensions sont restreintes, les fibres ne se coaptent que sur une faible partie de leur terminaison.

— La suture postérieure est beaucoup plus importante et reste à une certaine distance du pôle postérieur. Son importance lui est conférée par l'enchevêtrement de la partie postérieure des fibres sur une assez grande étendue.

*b*) Ainsi qu'on l'a vu, une mention particulière doit être apportée aux aspects histologiques particuliers de certains cristallins normaux.

Ces aspects, indépendants de tout processus pathologique, seraient à même de gêner l'analyse des véritables altérations cristalliniennes.

Ils ne s'observent d'ailleurs pas sur l'ensemble des cristallins obtenus, mais on peut les rencontrer dans tous les lots d'animaux considérés :

— témoins (traités par la progestérone) ;
— animaux traités sans résultat par le galactose ;
— animaux protégés par la progestérone.

Ces aspects sont de deux types :

— aspects vacuolaires ;
— aspects de nécrose centrale.

— L'identification des aspects vacuolaires repose sur les critères suivants :

— leur dimension, si elle est légèrement variable, est toujours petite et inférieure à la dimension d'un noyau normal pris comme élément de référence ;
— ils constituent des endroits optiquement vides, leur paroi est très fine. Il arrive qu'ils aient un contenu souvent poussiéreux ;
— leur répartition est régulière et il ressort avant tout de ces aspects vacuolaires un caractère d'homogénéité, caractère qui s'applique également à leur forme en général ovoïde ou circulaire ;
— leur topographie paraît être leur meilleure caractéristique. Il n'y en a jamais sous l'épithélium antérieur, ni au niveau de l'équateur et de la zone germinative, ni au niveau du pôle postérieur. On les trouve essentiellement dans les fibres intermédiaires, légèrement en arrière du plan équatorial.

Pour la simplicité de l'expression des résultats, nous appellerons ces aspects vacuolaires : vacuoles de type I (T.I) (*planche 2*).

— L'aspect de nécrose centrale du cristallin.

Cet aspect se rencontre sur les coupes de quelques cristallins d'animaux normaux. Il a retenu toute notre attention car il se présente surtout dans les cristallins pathologiques, comme on le verra plus loin. Ce signe serait donc discutable puisque aussi bien les cristallins normaux qu'anormaux pourraient le présenter.

Il s'individualise en fait assez facilement quand on l'analyse à un grossissement convenable.

A la première lecture, on pourrait en effet imaginer qu'il s'agit d'une nécrose, c'est-à-dire d'une perte de substance.

En fait, en détaillant cette région à un grossissement supérieur, on s'aperçoit qu'il n'y a pas de perte de substance, mais dilacération des fibres centrales.

Ceci donne un aspect de mailles plus ou moins enchevêtrées. Mais on y reconnaît une structure fibrillaire qui, si elle est désordonnée et dilacérée, n'en reste pas moins réelle.

L'analyse des fibres cristalliniennes centrales est évidemment rendue difficile dans ces cas, mais on n'a jamais constaté de vacuolisation véritable, telle qu'on la définira plus loin. Ce point nous paraît suffisant pour distinguer l'aspect de nécrose centrale observé sur quelques cristallins normaux, des nécroses vraies pathologiques.

c) En résumé, les aspects vacuolaires et les aspects de nécrose centrale peuvent se rencontrer sur les cristallins d'animaux normaux. Leur identification semble suffisamment étayée pour qu'ils ne prêtent pas à confusion avec les aspects pathologiques.

## III. — ALTERATIONS CRISTALLINIENNES ENGENDREES SUR LE FŒTUS DU RAT PAR L'ADMINISTRATION A LA MERE DE GALACTOSE EN EXCES

La forme du cristallin reste comparable à celle du cristallin normal. Ses dimensions et son volume jugés sur l'ensemble des coupes en série sont analogues aux dimensions normales.

Les altérations cristalliniennes sont de deux types (*planche 1*) :
— les vacuoles pathologiques type 2 (T.2);
— la nécrose centrale du cristallin.

*a*) Les vacuoles pathologiques :

Elles constituent les anomalies essentielles et présentent des caractères bien particuliers. Elles sont décrites en premier, car leur présence s'impose d'emblée à l'observation. Mais elles seront par la suite intégrées dans l'étude de l'ensemble des fibres cristalliniennes.

— Leurs dimensions sont irrégulières, mais dans leur ensemble elles sont double ou triple des dimensions des vacuoles de type I. Elles ne donnent en aucun cas l'impression d'homogénéité et de régularité.

— Elles sont franches, comme marquées à l'emporte-pièce et il est toujours possible de leur reconnaître une paroi bien individualisée à densité optique supérieure à celle du reste de la fibre.

— Leur contenu est également de grand intérêt : un certain nombre d'entre elles est rempli par un contenu d'aspect colloïde à un ou plusieurs de leurs angles.

— Leur forme est en général ovoïde, mais rarement sphérique. Les vacuoles sont souvent juxtaposées et on observe des aspects traduisant la confluence de vacuoles de fibres voisines.

— Leur topographie est leur meilleure caractéristique. Elles siègent en certains endroits électifs qui sont les suivants :

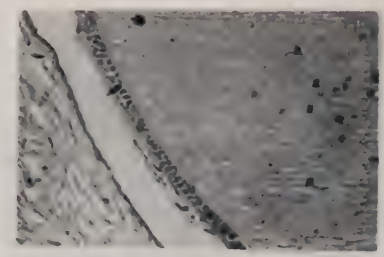
— essentiellement à proximité de la suture postérieure, et c'est là qu'elles sont les plus nombreuses, les plus grosses et les plus caractéristiques.

  Elles entourent largement la suture postérieure en délimitant les limites extérieure et postérieure de la nécrose centrale. Il est remarquable de constater à quel point leur topographie est calquée sur l'agencement des fibres à cet endroit ;

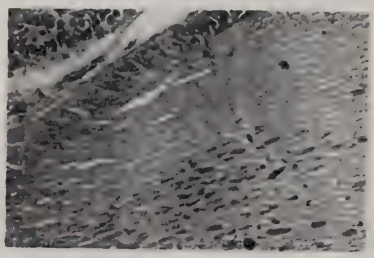
— il en a été constaté quelques-unes dans la partie antérieure des fibres. Elles sont alors à une certaine distance de l'épithélium, entre la suture antérieure et la zone germinative. Leur concentration paraît quelquefois augmenter légèrement au regard de la suture antérieure, mais leur importance est toujours très inférieure à celle des vacuoles postérieures ;

— dans la région des noyaux et la partie moyenne des fibres, il peut exister des vacuoles, mais celles-ci sont inconstantes et peu importantes.

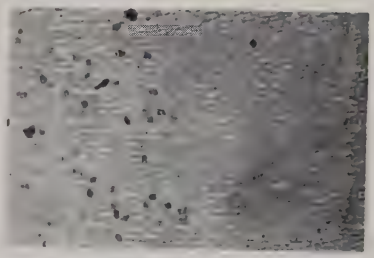
En résumé, ces vacuoles du type 2 intéressent avant tout la partie postérieure des fibres, c'est à cet endroit qu'on les observe bien individualisées. Leur autre expression est la nécrose centrale du cristallin.



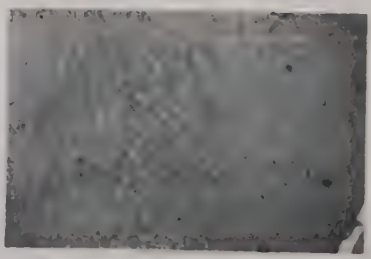
1



2



3



4

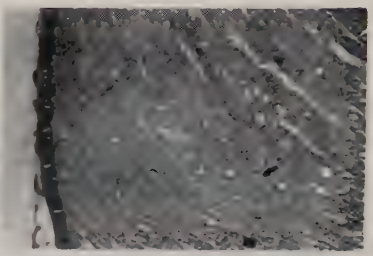
1 Epithélium antérieur

2 Zone germinative

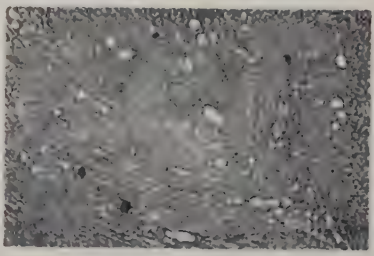
3 Fibres cristalliniennes

4 Noyau cristallinien

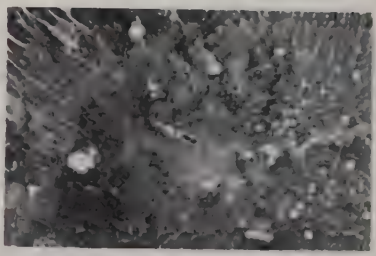
CRISTALLIN NORMAL



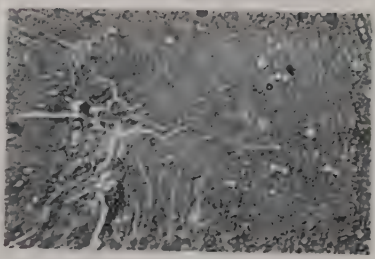
5



6



7



8

5 Vacuoles antérieures

6 Vacuoles postérieures

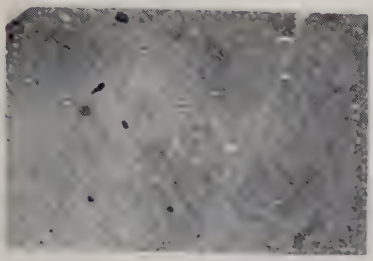
7 Vacuolisation centrale

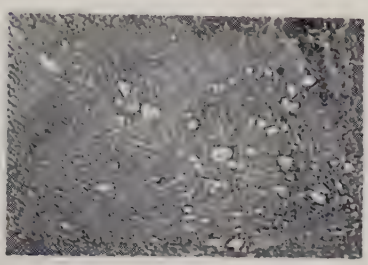
8 Ensemble de la vacuolisation

CRISTALLIN ALTERE PAR LE GALACTOSE

PLANCHE N° I

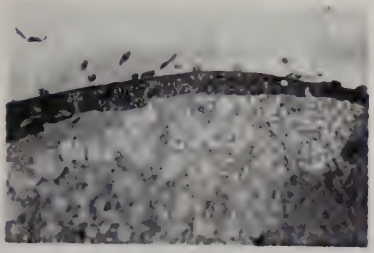
9

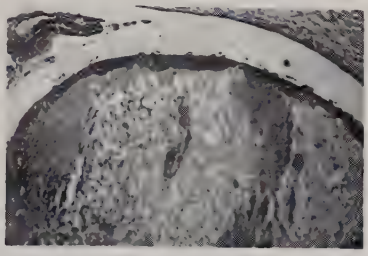




10

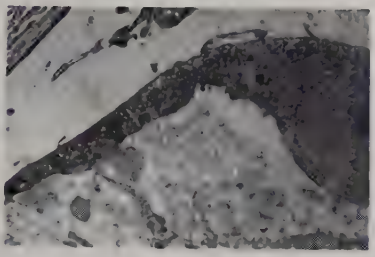
A

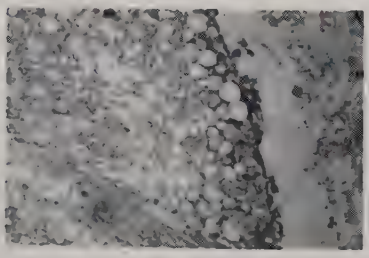




C

B





D

9 Artéfacts

10 Vacuolisation réelle

A Prolifération épithéliale

B Zone germinative

C Pôle antérieur

D Pôle postérieur

E Cristallin entier

E

ALTERATIONS CRISTALLINIENNES DES FOETUS 119_120

PLANCHE N° 2

*b*) La nécrose centrale du cristallin :

C'est le témoin le plus évident de la vacuolisation des fibres. On la rencontre très fréquemment et son authenticité est assurée par l'existence de vacuoles particulièrement importantes.

Les fibres sont certes dilacérées et déchirées, mais la vacuolisation s'accompagne d'éclatement des fibres, et on ne reconnaît plus leur structure lamellaire.

Ces altérations centrales paraissent donc être l'aboutissement le plus intense de la vacuolisation.

*c*) L'épithélium antérieur ne présente aucune anomalie.

*d*) Il en est de même pour la zone germinative et les fibres périphériques.

*e*) Quant aux noyaux des fibres, leur observation est bien délicate, et ceci notamment quand la vacuolisation centrale est très accentuée. En effet, il semble que la topographie des noyaux échappe à la régularité qui caractérise celle des cristallins normaux. Dans l'ensemble, ils dessinent toujours la même courbe concave en arrière, mais d'une fibre à l'autre, les noyaux occupent des places différentes. Un grand nombre d'entre eux se trouvent repoussés vers l'arrière dans la partie centrale du cristallin. Connaissant les altérations de cette région, on conçoit que leur étude soit difficile et que l'interprétation d'une vacuolisation péri-nucléaire soit sujette à caution.

En résumé, les altérations observées sur le cristallin des animaux dont la mère a été traitée par le galactose sont donc centrales, et la topographie nucléaire de la dégénérescence du cristallin est tout à fait conforme aux résultats obtenus antérieurement.

Mais nous avons vu qu'il était possible, notamment à la périphérie de la nécrose centrale, d'individualiser les vacuoles pathologiques qui, il nous paraît nécessaire de le souligner à nouveau, constituent la lésion essentielle.

## IV. — ALTERATIONS CRISTALLINIENNES DECELEES SUR LES FŒTUS N$^{os}$ 119 ET 120

(*Planche 2*)

En raison de l'originalité de leurs caractères histologiques, il est nécessaire d'analyser dans ce chapitre les altérations cristalliniennes décelées sur les fœtus n$^{os}$ 119 et 120.

Ces fœtus font partie du lot des animaux traités par l'association galactose-progestérone et sont issus de la même mère n° 775. Ils appartiennent à une famille de quatre, dans laquelle les deux autres fœtus ne présentent aucune altération cristallinienne.

Mais leurs cristallins donnent lieu à des observations si différentes de celles de tous les autres lots, qu'il paraît nécessaire de les décrire isolément.

*a*) Si leurs dimensions globales paraissent normales, leur forme est différente de l'ellipse plus ou moins approchée des cristallins normaux. Selon l'incidence de coupe, ces cristallins ont une configuration elliptique très aplatie, parfois presque triangulaire.

*b*) Mais leurs altérations essentielles sont d'ordre histologique et peuvent se schématiser de la façon suivante :

— Pratiquement, tout le cristallin est altéré, à tel point que la structure fibrillaire normale de l'organe a disparu.

On ne reconnaît plus d'agencement harmonieux d'éléments à direction d'ensemble antéro-postérieure.

Ceux-ci sont remplacés par une structure lacunaire faite d'un très grand nombre d'éléments circulaires juxtaposés.

Ces éléments, optiquement presque parfaitement vides, sont de très grande taille et peuvent passer pour une vacuolisation géante. On n'observe jamais d'image polycyclique qui puisse traduire la confluence de certains d'entre eux. Leur dimension n'est pas toujours la même, mais elle est toujours très grande. Leur paroi est fine, acellulaire.

Ils paraissent juxtaposés, presque maintenus les uns contre les autres par un cadre extérieur constitué par l'épithélium antérieur, la zone germinative, la capsule postérieure. Ces seules formations sont reconnaissables, affleurées en tous points par les lacunes, qui remplissent donc la totalité du cristallin, disposées dans une masse générale grumeleuse.

— La zone germinative, point d'élaboration des fibres cristalliniennes, paraît très réduite, et il n'est pas possible d'observer à cet endroit de fibre véritablement différenciée.

— La capsule cristallinienne est facile à observer, puisqu'elle n'est bordée par aucune structure homogène sur sa face endo-cristallinienne.

On n'a pas observé de rupture, mais certains aspects laissent à penser que, pour quelques lacunes qui lui sont contiguës, cette capsule prend part à la constitution de leur paroi.

— Enfin et surtout, l'épithélium antérieur présente des altérations évidentes. Celles-ci respectent le pôle antérieur et atteignent essentiellement la zone de réflexion comprise entre le pôle antérieur et la zone germinative.

A cet endroit, on observe, au lieu de la rangée cellulaire unique, un amas cellulaire anarchique. Les cellules paraissent entassées les unes sur les autres, à tel point qu'il est difficile d'individualiser l'existence de couches superposées. De plus, ces cellules sont anormales, irrégulières, non harmonieuses. Leurs noyaux sont mal différenciés.

Pour achever d'individualiser ces altérations, il faut souligner que le fœtus n° 119 les présente sur un seul de ses cristallins, et que le fœtus n° 120 les présente des deux côtés.

## V. — RESULTATS QUANTITATIFS

Les résultats obtenus sont reproduits sur les *Tableaux n*$^{os}$ *1* et *2* (pages suivantes).

*Tableau n° 1 :*

— Galactose : dose 1 g, voie intra-péritonéale.

— Progestérone : dose 10 mg, voie sous-cutanée.

*Tableau n° 2 :*

— Galactose : dose 10 g, voie buccale.

— Galactose : dose 1 g, voie intra-péritonéale associée à Progestérone : dose 10 mg, voie sous-cutanée.

Les blocs 7.046 et 7.047 des fœtus 119 et 120 de la mère 775 font apparaître :

— fœtus 119 : cataracte unilatérale

— fœtus 120 : cataracte bilatérale

*a*) Animaux traités par le galactose :

— Administration par voie buccale : sur 8 fœtus issus de 3 mères différentes, 6 présentent des altérations cristalliniennes. La proportion est en accord avec celle des travaux antérieurs.

— Administration par voie sous-cutanée : les fœtus de cette série n'ont présenté aucune altération cristallinienne et ceci confirme également les notions précédemment acquises. De ce fait, ils n'ont pas été retranscrits.

— Administration par voie intra-péritonéale : sur 14 fœtus issus de 5 mères différentes, 12 présentent des altérations cristalliniennes.

*b*) Animaux traités par la progestérone :

Les fœtus de cette série ne présentent aucune altération.

*c*) Animaux traités par l'association galactose-progestérone :

— Sur 14 fœtus issus de 4 mères différentes, 4 seulement présentent des altérations cristalliniennes franches.

— 2 fœtus ont été mentionnés séparément, bien que faisant partie du lot traité par l'association galactose-progestérone : fœtus n$^{os}$ 119 et 120.

| PRODUIT | DOSE | VOIE | DATES |
|---|---|---|---|
| GALACTOSE | 1g | INTRA PERITONEALE | 8-9-10/21 |

| N° MERE | N° BLOC | N° EXP. | RESULTATS | T |
|---|---|---|---|---|
| 70 | 6431 | 90 | CRISTALLINS NORMAUX | |
| 70 | 6938 | 109 | VACUOLISATION MINIME | 1 |
| 70 | 7052 | 123 | VACUOLISATION LEGERE | 2 |
| 630 | 6936 | 111 | VACUOLISATION MOYENNE | 2 |
| 630 | 6346 | 59 | VACUOLISATION MOYENNE | 2 |
| 630 | 7045 | 118 | VACUOLISATION MOYENNE | 2 |
| 668 | 7048 | 128 | VACUOLISATION MOYENNE | 2 |
| 668 | 6344 | 65 | VACUOLISATION INTENSE | 2 |
| 668 | 6937 | 108 | VACUOLISATION INTENSE | 2 |
| 670 | 6294 | 37 | VACUOLISATION INTENSE | 2 |
| 670 | 7051 | 122 | VACUOLISATION MOYENNE | 2 |
| 670 | 6935 | 110 | VACUOLISATION MOYENNE | 2 |
| 979 | 6293 | 36 | VACUOLISATION INTENSE | 2 |
| 979 | 7050 | 121 | VACUOLISATION MOYENNE | 2 |

| PRODUIT | DOSE | VOIE | DATES |
|---|---|---|---|
| PROGESTERONE | 10mg | SOUS-CUTANEE | 7→ 20/21 |

| N° MERE | N° BLOC | N° EXP. | RESULTATS | T |
|---|---|---|---|---|
| 124 | 6340 | 63 | PAS D'ANOMALIE | |
| 124 | 6341 | 58 | " | |
| 124 | 5741 | 6 | " | |
| 124 | 7087 | 138 | " | |
| 124 | 7088 | 139 | " | |
| 800 | 6330 | 61 | VACUOLISATION | 1 |
| 800 | 5742 | 22 | PAS D'ANOMALIE | |
| 800 | 6343 | 47 | " | |
| 800 | 7001 | 87 | VACUOLISATION MINIME | 1 |
| 800 | 7086 | 137 | VACUOLISATION MINIME | 1 |

TABLEAU N° 1

| PRODUIT | DOSE | VOIE | DATES |
|---|---|---|---|
| GALACTOSE | 10gr | BUCCALE | 8-9-10/21 |

| N° MERE | N° BLOC | N° EXP. | RESULTATS | T |
|---|---|---|---|---|
| 32 | 5745 | 19 | VACUOLISATION IMPORTANTE | 2 |
| 32 | 5149 | 80 | VACUOLISATION MOYENNE | 2 |
| 222 | 5150 | 18 | VACUOLISATION IMPORTANTE | 2 |
| 222 | 6339 | 78 | AUCUNE ANOMALIE | |
| 222 | 6345 | 74 | VACUOLISATION MOYENNE | 2 |
| 222 | 7102 | 143 | VACUOLISATION INTENSE | 2 |
| 827 | 7103 | 144 | VACUOLISATION MOYENNE | 2 |
| 827 | 6327 | 75 | AUCUNE ANOMALIE | |

| PRODUIT | DOSE | VOIE | DATES |
|---|---|---|---|
| GALACTOSE | 1gr | INTRA-PERITONEALE | 89-10 / 21 |
| PROGESTERONE | 10mg | SOUS-CUTANEE | 7→20 / 21 |

| N° MERE | N° BLOC | N° EXP. | RESULTATS | T |
|---|---|---|---|---|
| 406 | 6382 | 52 | VACUOLISATION INTENSE | 2 |
| 406 | 6946 | 114 | VACUOLISATION INTENSE | 2 |
| 406 | 7053 | 124 | " " | 2 |
| 406 | 7058 | 126 | VACUOLISATION INTENSE | 2 |
| 613 | 6430 | 91 | CRISTALLINS NORMAUX | |
| 613 | 6943 | 115 | CRISTALLINS NORMAUX | |
| 613 | 7055 | 130 | CRISTALLINS NORMAUX | |
| 613 | 7054 | 127 | VACUOLISATION MINIME | 2 |
| 673 | 6388 | 51 | VACUOLISATION MINIME | 1 |
| 673 | 7056 | 129 | " " | 1 |
| 673 | 7057 | 125 | CRISTALLINS NORMAUX | |
| 673 | 6940 | 117 | CRISTALLINS NORMAUX | |
| 775 | 6941 | 112 | " " | |
| 775 | 6942 | 107 | VACUOLISATION MINIME | 1 |
| 775 | 7046 | 119 | CATARACTE UNILATERALE | |
| 775 | 7047 | 120 | CATARACTE BILATERALE | |

TABLEAU N° 2

*CHAPITRE IV*

# DISCUSSION DES RESULTATS

## I. — CRISTALLIN NORMAL DU FŒTUS DU RAT

*a*) Les aspects histologiques de certains cristallins normaux sont à même de donner lieu à interprétation en ce qui concerne quelques-uns d'entre eux : à savoir les vacuoles de type I et l'aspect de nécrose centrale.

L'identification de ces aspects sur un grand nombre de coupes a permis de les reconnaître.

*b*) Il n'est pas possible de concevoir que ces aspects puissent être autre chose que des artéfacts liés aux techniques histologiques de préparation des cristallins.

La plupart de ceux-ci en sont indemnes et ces aspects n'intéressent que quelques-uns des cristallins normaux observés. Mais leur existence ne doit pas étonner, si l'on veut bien se rappeler les points suivants :

— Si bonne que soit la fixation, et ce fut le cas le plus fréquent dans nos conditions expérimentales, celle-ci ne peut être d'efficacité constante ; et c'est bien à la partie moyenne et centrale du cristallin qu'elle peut être déficiente s'il est admis qu'aucun obstacle ne s'oppose à la fixation des parties périphériques de cet organe.

— La deuxième difficulté pratique à même d'expliquer ces artéfacts est constituée par la difficulté de préparation des coupes, d'autant plus qu'il s'agit de coupes minces et en série. Quand on sait la frabilité de tels organes qui à la coupe fuient devant le rasoir, on s'explique aisément les dilacérations possibles de certaines fibres. En effet, le cristallin, *in situ*, n'a aucune attache tissulaire solide, aucune rigidité propre capable de lui donner une certaine cohérence.

## II. — CRISTALLINS DES ANIMAUX DONT LA MERE A ETE TRAITEE PAR LE GALACTOSE

*a*) Ils présentent un très fort pourcentage d'anomalies.

Ces anomalies sont de type central et péri-central postérieur et confirment la notion selon laquelle les lésions engendrées par le galactose sur le cristallin jeune sont de topographie nucléaire.

Les résultats obtenus dans nos conditions expérimentales sont en accord avec ceux que R. DE MEYER a obtenus dans son étude systématique. La méthode qu'il utilise constitue bien une méthode de choix.

De plus, l'administration du galactose aux huitième, neuvième et dixième jours nous semble être une technique précieuse. En effet, elle permet d'obtenir des altérations suffisantes pour que les effets en soient faciles à observer, mais non trop importantes pour qu'on puisse analyser les lésions élémentaires.

La vacuolisation est le signe essentiel confirmant les données générales à ce sujet.

*b*) Les altérations cristalliniennes ont été obtenues en réalisant la surcharge en galactose par voie buccale à raison de 10 g par jour, et par voie intra-péritonéale à raison de 1 g par jour ; mais la même dose de 1 g injectée par voie sous-cutanée s'est révélée sans effet.

Il convient également de souligner que la proportion de fœtus présentant des altérations cristalliniennes est sensiblement voisine d'une famille à l'autre, qu'il s'agisse de la voie buccale ou intra-péritonéale.

Mais comme la voie intra-péritonéale comporte une sécurité supérieure pour la quantité effectivement administrée à l'animal, cette voie a été retenue pour la recherche de la protection par la progestérone.

## III. — PROTECTION PAR LA PROGESTERONE

Le rôle protecteur de la progestérone sur les altérations cristalliniennes engendrées par le galactose se trouve confirmé. Certains résultats obtenus sur le cristallin de l'animal jeune sont donc extrapolés au cristallin fœtal.

Mais il est possible de dire que, dans nos conditions expérimentales, l'effet protecteur de cette hormone est plus constant, plus important et plus facile à mettre en évidence.

Il faut remarquer que l'effet protecteur s'exerce avec une grande homogénéité d'une famille à l'autre ; trois des quatre familles traitées par le galactose sont parfaitement protégées par la progestérone.

Les fœtus non protégés appartiennent tous à la même famille. Compte tenu de la similitude des résultats obtenus par l'administration de galactose par voie intra-péritonéale, il semble qu'on doive faire intervenir, dans la protection par la progestérone, un facteur de susceptibilité individuelle liée à la mère.

## IV. — CRISTALLINS DES FŒTUS Ns 119 ET 120

Il convient d'interpréter l'existence des lésions observées sur ces deux fœtus mentionnés séparément dans le *tableau récapitulatif n° 2.*

Ces lésions ont été décrites tout spécialement car elles se révèlent très différentes de celles qui ont été rencontrées dans les autres lots. Leurs particularités majeures sont constituées par la perte de toute structure fibrillaire et surtout par l'existence d'une prolifération épithéliale au niveau de la zone de réflexion.

*a*) Il pouvait paraître, *a priori,* légitime de tenter un rapprochement avec les lésions constatées chez les animaux traités par le galactose, en admettant que les lacunes observées soient l'expression majeure d'une vacuolisation extrême.

Mais les modifications épithéliales paraissent être un obstacle infranchissable à cette tentative : elles ne sont jamais rencontrées dans les cataractes galactosémiques de l'animal jeune ou du fœtus.

*b*) Ces anomalies particulières n'intéressent que les fœtus n$^{os}$ 119 et 120 de la mère 775, alors que les deux autres fœtus issus de la même mère (n$^{os}$ 107 et 112) sont indemnes de toute altération.

Quand on sait que cette mère a été traitée par l'association galactose-progestérone, et que cette association a des effets homogènes dans toutes les autres familles, une telle dissemblance entre fœtus de la même famille peut paraître surprenante.

*c*) Le fœtus n° 120 a des altérations cristalliniennes bilatérales, le fœtus n° 119 ne les présente que d'un côté, le cristallin du côté opposé étant par ailleurs normal.

On s'explique mal comment un processus toxique supposé pourrait n'intéresser qu'un côté, alors que dans tous les autres cas d'altérations cristalliniennes les lésions sont bilatérales.

*d*) Dans ces conditions, est-il possible que l'on ait été à même d'observer des cataractes spontanées (type cataracte congénitale à caractère familial) sur le fœtus du rat.

Le problème reste entier s'il s'agit de déterminer quelle a pu être l'influence de l'association galactose-progestérone sur ces cataractes ; et dans l'hypothèse où cette influence s'est manifestée, quelle est celle des deux substances qui l'a emporté.

Il convient donc d'aborder avec une extrême prudence l'appréciation d'un tel traitement sur ces altérations cristalliniennes. En effet, l'importance et la topographie des lésions laissent supposer qu'il s'agit d'une cataracte tout à fait différente de celles qu'on a pu observer chez les autres animaux et surtout que sa survenue dans la vie *in utero* est beaucoup plus précoce. La prolifération épithéliale plaide d'ailleurs dans ce sens.

# CONCLUSIONS

I. — Nous avons analysé les caractères histologiques des cristallins normaux du fœtus du rat.

Nous avons étudié les altérations engendrées par le galactose et constaté l'effet protecteur de la progestérone.

II. — Nous avons observé sur deux fœtus des altérations cristalliniennes dont l'interprétation donne lieu à discussion.

III. — Il est difficile de rapprocher les cataractes expérimentales des cataractes congénitales.

Toutefois, les cataractes engendrées par le galactose paraissent être une forme de transition :

— La cataracte galactosémique humaine a en effet des caractères proches de certaines cataractes congénitales (zonulaires et nucléaires). La confusion peut même, dans certains cas, être facile si l'on ne recherche pas les altérations métaboliques générales.

— De plus, la similitude des cataractes galactosémiques humaines et provoquées est frappante.

Dans cet esprit, l'action protectrice de la progestérone paraît très intéressante et son emploi dans la thérapeutique médicale pourrait trouver son application.

Il est en effet légitime de se demander si un traitement par cette hormone au cours de la gestation ne pourrait pas réduire la fréquence de certaines cataractes congénitales, dans des familles où il existe déjà des sujets porteurs de cette affection.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
COUJARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

# BIBLIOGRAPHIE

*Parmi les auteurs consultés, nous citerons tout particulièrement :* S. LERMAN, R. DE MEYER, J. FRANÇOIS.


LERMAN (Sidney). — Cataracts. (Springfield, U.S.A., Charles Thomas Publisher, 1964, 196 p.)

MEYER (R. DE). — Action tératogène du galactose administré à la rate gravide. (*Annales d'Endocrinologie*, 1959, **20**, 203-211.)

FRANÇOIS (J.). — Les cataractes congénitales. (Paris, Masson, 1959, 263.)

SEGAL (Stanton), BERNSTEIN (Howard). — Observations on cataract formation in the newborn offspring of rats fed in high galactose diet. (*Journal of Pediatrics*, 1963, **62**, 363-370.)

SPATZ (Maria), SEGAL (Stanton). — Transplacental galactose toxicity in rats. (*Journal of Pediatrics*, 1965, **67**, 438-446.)

TOPPER (Yale J.), PESCH (Leroy A.). — Galactose : its *in vitro* oxydation as influenced by steroids. (*Fed. Proc.*, 1958, **17**, 323.)

NORDMANN. — Cataractes par perturbation du métabolisme glucidique. (*Année Thérapeutique et Clinique en Ophtalmologie*, 1963, **14**, 23-37.)

PESCH (Leroy A.), SEGAL (Stanton), TOPPER (Yale J.). — Progesterone effects on galactose metabolism in prepubertal patients with congenital galactosemie and in rats maintained in high galactose diets. (*Journal of Clinical Investigation*, 1960, **39**, 178.)

*Documenta Ophtalmologica*. — Anomalies initiales du métabolisme glucidique dans la cataracte expérimentale par surcharge en galactose. (1962, 199-207.)

*Encyclopédie Médico-Chirurgicale :* « Cristallin ».

NORDMANN. — Biologie du cristallin. (*Société Française d'Ophtalmologie*, 1954, **21**.)

Giroud (A.), Martinet (M.). — Anomalies cristalliniennes. (*Bull. Soc. Ophtalm. de France,* 1964, **1**, 17.)

Dejean-Hervouet, Leplat. — Embryologie de l'œil et sa tératologie. (1958, 544-546.)

Enns. — Human galactosemia cataract. (*Am. J. Ophtalmology,* 1951, **34**, 1268-1269.)

*Annales d'Endocrinologie.* — Cataractes chez ls fœtus après administration de thyroxine. (Paris, 1951, **12**, 610-612.)

Pitel (M.), Lerman (S.). — Effets de l'adrénaline et de la noradrénaline. (*Invest. Opht.,* 1962, **1**, 406.)

Chibane (S.). — Cataracte galactosémique du rat. (*Thèse de Médecine,* Strasbourg, 1958.)

Lerman (S.). — Pathogenic factors in experimental galactose cataracts. (*A.M.A. Arch. Opht.,* 1960, **63**, 128-135.)

Nordmann, Klethi. — Peut-on influencer favorablement le métabolisme énergétique du cristallin normal ou cataracté ? (*Bull. Soc. Opht. France,* 1962, **62**, 353-356.)

Nordmann, Mandel, Klethi. — Anomalies initiales du métabolisme glucidique dans la cataracte expérimentale par surcharge en galactose. (*Docum. Opht.,* 1962, **16**, 199-227.)

Lerman (S.). — The lens in congenital galactosemia. (*A.M.A. Arch. Opht.,* 1959, **61**, 88.)

Falls (H.F.), Lowrey (G.H.), Anderson (W.C.). — Galactosemia cataract. Report of case. (*Am. J. Opht.,* 1951, **34**, 1271.)

Reiter (C.), Lasty (M.A.). — Galactose caractogenesis. Review of litterature and case report. (*Am. J. Opht.,* 1952, **35**, 69.)

Johnson (J.). — Cataracts in galactosemia. (*Am. J. Opht.,* 1953, **36**, 1380.)

Turnbull (D.C.). — Galactosemia cataracts. A report of two cases. (*Am. J. Opht.,* 1956, **42**, 602.)

Wilson (W.A.), Donnell (G.N.). — Cataracts in galactosemia. (*A.M.A. Arch. Opht.,* 1958, **60**, 215.)

Patz (A.). — Cataracts in galactosemia : observations in 3 cases. (*Am. J. Opht.,* 1953, **36**, 453.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris XIV^e^